



Facultad de Medicina

**INFLUENCIA DE LA INGESTA DE ÁCIDOS GRASOS
OMEGA-3 EN LA SUPERFICIE OCULAR DE
PACIENTES CON DISFUNCIÓN DE GLÁNDULAS DE
MEIBOMIO Y OJO SECO EVAPORATIVO, Y SU
IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA**

Tesis Doctoral en Medicina y Cirugía presentada por

ANDREA ROMINA OLEÑIK MEMMEL

MADRID 2014



Facultad de Medicina

**INFLUENCIA DE LA INGESTA DE ÁCIDOS GRASOS
OMEGA-3 EN LA SUPERFICIE OCULAR DE
PACIENTES CON DISFUNCIÓN DE GLÁNDULAS DE
MEIBOMIO Y OJO SECO EVAPORATIVO, Y SU
IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA**

Tesis Doctoral en Medicina y Cirugía presentada por

ANDREA ROMINA OLEÑIK MEMMEL

MADRID 2014

DIRECTOR:

PROF DR. IGNACIO JIMENEZ ALFARO-MOROTE: Profesor Titular de
Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.



D. Ignacio Jiménez-Alfaro Morote, Profesor Titular de Oftalmología del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe de Servicio de Oftalmología del Hospital Fundación Jiménez Díaz.

Como director de la presente Tesis Doctoral

CERTIFICA

Que el trabajo titulado: **INFLUENCIA DE LA INGESTA DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 En LA SUPERFICIE OCULAR DE PACIENTES CON DISFUNCIÓN DE GLÁNDULAS DE MEIBOMIO Y OJO SECO EVAPORATIVO, Y SU IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA**

ha sido realizado en el **Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid** por **D^a ANDREA ROMINA OLEÑIK MEMMEL** y que dicho trabajo reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológico suficientes para ser presentado como Tesis Doctoral ante el Tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Madrid, a 15 de Diciembre de 2014.

Ignacio Jiménez-Alfaro Morote

AGRADECIMIENTOS

A Andrés, Norma .Carlos, Karen y Katherine por su cariño y apoyo a la distancia.

A Iñigo, por exigir esfuerzo de mi parte y por su confianza depositada en este proyecto.

A Blanca, por ser apoyo en momentos necesarios.

A Ignacio, por su paciencia y dedicación en la elaboración estadística.

A los compañeros del Hospital Fundación Jiménez Díaz, por remitir desinteresadamente pacientes a la consulta de “ Blefaritis “ con el afán de acabar juntos el proyecto.

Al departamento de Investigación de la FJD, por vuestra orientación y paciencia en los inicios.

A los compañeros del *Dry Eye Clinical Study Group* (DECSG) por su colaboración para la realización del estudio prospectivo multicéntrico.

A Laboratorios Brudy, por apoyar el proyecto de investigación.

A Carmen, por su dedicación , experiencia y tiempo en la corrección filológica.

A los pacientes que participaron de los ensayos a doble ciego; por vuestra constancia en cumplir el protocolo.

A Chema, por guiarme en el camino.

A Carlos, por contagiarme su entusiasmo diario, ganas de aprender y disfrutar de la oftalmología.

A mis Amigos, por el ánimo recibido a diario.

Sabe esperar, aguarda que la marea fluya,
-así en la costa un barco- sin que el partir te inquiete.
Todo el que aguarda sabe que la victoria es suya;
porque la vida es larga y el arte es un juguete.

Y si la vida es corta
y no llega la mar a tu galera,
aguarda sin partir y siempre espera,
que el arte es largo y, además, no importa.

(CXXXVII, IV, p. 580) (1912)

Antonio Machado Ruiz (1875-1939)

A Marco y Telmo

Por el constante robo de tiempo...

INDICE

INDICE.....	13
ABREVIATURAS.....	17
HALLAZGOS ORIGINALES DEL TRABAJO.....	19
I. INTRODUCCIÓN	23
1. SUPERFICIE OCULAR E INFLAMACION	23
2. OJO SECO	26
3. DISFUNCIÓN DE LAS GLÁNDULAS DE MEIBOMIO.	28
Definición	28
3.2. Reseña Histórica de la Glándula de Meibomio.....	30
3.3. Anatomía, Embriología e Histología de la Glándula de Meibomio.....	31
3.4. Fisiología de la Glándula de Meibomio.....	35
Mecanismos de secreción y liberación	35
Queratinización	38
La síntesis de lípidos en las glándulas de Meibomio	39
Propiedades físicas de los lípidos de Meibomio	39
La citología de la secreción de Meibomio.	40
3.5. Clasificación de la Disfunción de las Glándulas de Meibomio (DGM)	41
Disfunción de las Glándulas de Meibomio con secreción baja	41
Disfunción de las Glándulas de Meibomio con secreción elevada.....	42
3.6. Epidemiología de la Disfunción de las Glándulas de Meibomio.....	44
3.7. Factores de Riesgo para el desarrollo de la DGM	45
Factores de riesgo oftalmológicos	45
Los factores sistémicos: envejecimiento.....	46
3.8. Fisiopatología de la DGM.....	50
Obstrucción	50
Hiperqueratinización.....	52
Asociación a otros complejos funcionales	52

Mediadores inflamatorios	53
Proceso de envejecimiento fisiológico.....	54
El papel de los lípidos de la película lagrimal en la DGM	54
Cambios en los lípidos de las glándulas de Meibomio en diversas patologías de superficie ocular.....	55
3.9. Clínica y Diagnóstico.....	57
Cuantificación y valoración de los síntomas	57
Valoración y cuantificación de los signos	58
Microscopía confocal.....	64
Función meibomiana.....	64
Evaporación lagrimal.....	66
Estabilidad de la Película lagrimal.....	67
Capa lipídica de la película lagrimal.....	68
Índices de secreción y volumen	68
Superficie ocular	69
Inflamación: Marcadores biológicos.....	71
3.10. Tratamiento de la DGM	75
Las lágrimas artificiales en el tratamiento de la DGM	76
Limpieza del borde palpebral y aplicación de calor	77
Uso de antibióticos en el tratamiento de la DGM.....	78
Inhibidores de la calcineurina y ciclosporina.....	82
Hormonas sexuales.	83
Diquafosol.....	83
4. ACIDOS GRASOS	85
Clasificación de los ácidos grasos.....	86
Papel biológico de los ácidos grasos.....	87
Ácidos grasos omega-3	88
5. CALIDAD DE VIDA EN LAS ALTERACIONES CRÓNICAS.....	97
II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	101
1. Justificación del trabajo	101

2. Justificación de la elección de la molécula Tridocoasa hexaenoíca-AOX para la suplementación dietética en pacientes con DGM	102
3. Hipótesis de trabajo.....	104
III. OBJETIVOS	107
IV. PRIMER TRABAJO: "Ensayo clínico randomizado doble ciego para evaluar los efectos de los ácidos grasos omega -3 en la disfunción de las glándulas de Meibomio"	117
V. SEGUNDO TRABAJO: "La eficacia y la tolerabilidad de los suplementos dietéticos con una combinación de ácidos grasos omega-3 y antioxidantes en el tratamiento de los síntomas de ojo seco: resultados de un estudio prospectivo"	149
VI. TERCER TRABAJO: "Los beneficios de los ácidos grasos omega-3 como suplementos de la dieta sobre la calidad de vida en pacientes con disfunción de las glándulas de Meibomio".	163
VII. DISCUSIÓN	169
VIII. CONCLUSIONES	185
IX. BIBLIOGRAFÍA	189
X. LISTA DE FIGURAS.....	203
XI. LISTA DE TABLAS	207
XII. ANEXOS	211
Anexo 1: Prospecto de la suplementación utilizada en estos estudios.....	211
Anexo 2: Reporte de validación EudraCT	215
Anexo 3: Aceptación del CEIC para la realización del ensayo clínico.	219
Anexo 4: Hoja de información y consentimiento informado.....	223
Anexo 5: Cuaderno de recogida de datos.	233
Anexo 6: Cuestionario OSDI®.....	245
Anexo 7: Signos del borde palpebral observados en la lámpara de hendidura en las visitas de los pacientes.	249
Anexo 8: Test de Oxford ® para cuantificación del daño de la superficie ocular.	253
Anexo 9: Cuestionario de calidad de vida SF 36®	257

ABREVIATURAS

DGM: Disfunción de las Glándulas de Meibomio.

MPP : Metaloproteasas de Matriz.

TIMP: Inhibidores tisulares de Metaloproteasas.

MMP-9: Gelatinasa-B.

IL: Interleuquina .

HLA: Antígeno de Histocompatibilidad.

TNF: Factor de Necrosis Tumoral.

ul: Microlitro.

ug: Microgramo.

CGRP: Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina.

SS: Síndrome de Sjögren.

CP: Conjuntivitis Papilar.

CPG: Conjuntivitis Papilar Gigante.

PUFAS: Ácidos Grasos Esenciales Poli-insaturados.

DHA: Acido Docosahexaenoico.

EPA: Acido Eicosapentaenoico.

LC: Lente de Contacto.

OSDI: Ocular Surface Disease Index.

DEQ: Dry Eye Questionnaire.

TBUT : Tear Break Up-Time.

LA: Lágrima Artificial.

NGF: Factor de Crecimiento Nervioso.

AOX®: Tridocoasaheaxaenoína.

SF-36: Health Survey Questionnaire.

IDEEL: Dry Eye on Everyday Life Questionnaire.

HALLAZGOS ORIGINALES DEL TRABAJO

Esta tesis doctoral es presentada en tres publicaciones que han sido publicadas en revistas internacionales siguiendo la misma línea de investigación.

Constituyen, el primer ensayo clínico randomizado a doble ciego que analiza la suplementación dietética con ácidos grasos omega-3 en pacientes con Disfunción de las Glándulas de Meibomio obstructiva primaria y consecuente ojo seco evaporativo.

En este trabajo prospectivo se analizan los cambios objetivos y subjetivos observados en la superficie ocular de los pacientes objeto de estudio, comparándolos con placebo.

Si bien muchos autores ya han descrito los beneficios de los ácidos grasos omega-3 como terapia anti-inflamatoria en el síndrome de ojo seco, ninguno de los trabajos revisados han sido realizados en la Disfunción de las Glándulas de Meibomio como entidad propia.

Por otra parte, considerando la Disfunción de la Glándulas como una patología crónica, se estudiaron los beneficios y los efectos adversos ocasionados tras la ingesta de ácidos grasos omega-3 como terapia adyuvante, así como la alteración en la calidad de vida de estos pacientes.

I. INTRODUCCION

I. INTRODUCCIÓN

I. SUPERFICIE OCULAR E INFLAMACION

La superficie ocular es una unidad anátomo-funcional que conforman varias estructuras del ojo y sus anejos con el fin de mantener la homeostasis de la misma y la transparencia corneal. Dicha superficie se encuentra en constante contacto con agentes exteriores que alteran su funcionamiento natural.

La superficie ocular engloba a las siguientes partes anatómicas del ojo: conjuntiva, limbo esclerocorneal, epitelio de la córnea y película lagrimal¹. Estas estructuras se encuentran a su vez en íntima relación con los anejos oculares: los párpados, la glándula lagrimal principal y el sistema de drenaje lagrimal, que contribuyen a la humectación y la eliminación de sustancias que pueden alterar su correcto funcionamiento².

Para el mantenimiento de la homeostasis son también necesarias vías nerviosas aferentes y eferentes intactas, que contribuyen a las funciones necesarias para mantener la integridad corneal: nutrición, hidratación, oxigenación, eliminación de materiales de desecho, estabilidad de la barrera inmunológica y capacidad de reparación (**Figura I**).

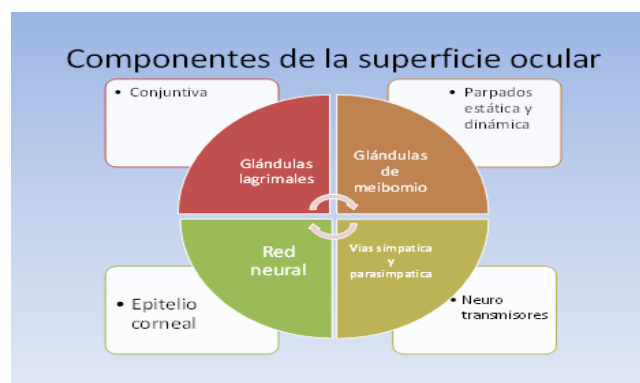


Figura I: Componentes de la Superficie Ocular.

El avance en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos en las afecciones de la superficie ocular, como la Disfunción de las Glándulas de Meibomio (DGM), ha demostrado la existencia de mediadores inflamatorios que permanecen en la superficie ocular controlando la evolución del proceso. Actuar sobre los mismos, por tanto, es un avance en el tratamiento de ésta patología.

Las metaloproteasas de matriz (MPP) son una familia de enzimas proteolíticas degradantes de la matriz extracelular y membranas basales que participan en diferentes procesos de la embriogénesis y de la reparación de las agresiones, y que actúan como mediadores de la inflamación. En la superficie ocular, las MPPs actúan inhibiendo los procesos derivados de las agresiones externas.

Existen alrededor de 20 tipos de MPPs, divididas en cuatro clases: colagenasas, gelatinasas, estromalisinas y MPPs de membrana³. Son producidas de forma inactiva, y son inhibidas por su contraparte natural, los inhibidores tisulares de metaloproteasas (TIMP).

Se han identificado en la superficie ocular las siguientes MPPs:

- Conjuntiva: MMP 1, 2 y 3.
- Película lagrimal: MMP 1, 2, 8 y 9.
- Epitelio Corneal: MMP 1, 9, 10, 12, 13, 14.

Se observa que las mismas se encuentran aumentadas en la película lagrimal en diversas enfermedades inflamatorias de la superficie ocular, estando correlacionadas con la severidad de las mismas⁴.

Como ejemplo, la MMP-9 (gelatinasa-B) participa en la activación de la interlequina I (IL) beta, producida en el epitelio conjuntival³, y como enzima degrada el colágeno IV y V, la elastina y la fibronectina. En condiciones normales se encuentra presente en la película lagrimal en forma inactiva, siendo activada por las células epiteliales corneales dañadas que liberan MMP-3 (estromalisina I), observándose así la estrecha relación entre el daño tisular y el papel de las mismas.

En la última década hay una creciente evidencia de que la inflamación de la superficie ocular es mediada por los linfocitos³. En pacientes con ojo seco se han observado infiltrados de linfocitos T en la superficie ocular y la presencia de mediadores CD3, CD4 y CD8, así como marcadores de activación de los linfocitos CD1 y el antígeno de histocompatibilidad HLA-DR 19⁴. Estos marcadores pueden estar en relación directa con la severidad de los síntomas del ojo seco.

Así, la concentración de citoquinas inflamatorias también se encuentra elevada en la DGM y en otras alteraciones de la superficie ocular, como en el síndrome de Sjögren. En la película lagrimal de pacientes con síndrome de ojo seco³ se ha encontrado un aumento en las formas pro-inflamatorias de IL-1 (IL-1 alfa y IL-1 beta), la citoquina más ampliamente estudiada en el ojo seco.

La osmolaridad aumentada es uno de los factores que contribuyen a la persistencia de la inflamación de la superficie ocular, induciendo la inflamación de las células epiteliales del limbo mediante el aumento en la producción de citoquinas pro-inflamatorias como la IL-1 beta, el factor de necrosis tumoral TNF-alfa y la quimiocina CXC IL-8.

Todos estos mediadores de la inflamación y las vías de activación de las mismas no solo son importantes en relación con la patogénesis de la disfunción lagrimal, sino que han de tenerse en cuenta en las estrategias del tratamiento de la misma.

2. OJO SECO

En el año 2007, el “*International Dry Eye Workshop*” actualiza la definición original y define al ojo seco como “Enfermedad multifactorial de la película lagrimal y la superficie ocular que causa síntomas de malestar, trastornos visuales e inestabilidad de la película, provocando daño potencial en la superficie, coexistiendo con un incremento de la osmolaridad y de los componentes inflamatorios de la superficie ocular”⁴.

La clasificación actual del ojo seco se rige igualmente por el esquema presentado del “*International Dry Eye Workshop*” (**Figura 2**), observándose dos formas fundamentales⁶:



Figura2: Clasificación actual del ojo seco

(The definition and classification subcommittee of the International Dry Eye Disease: Dry Eye Workshop. *Ocular Surface Diseases* 2007; 5(2):75-92.)

- **Ojo seco por deficiencia de secreción acuosa:** donde se incluye el ojo seco *asociado al síndrome de Sjögren* (primario y secundario) y el ojo seco *no asociado al síndrome de Sjögren* (falta de secreción lagrimal, obstrucción del conducto lagrimal, bloqueo del reflejo y fármacos sistémicos).
- **Ojo seco evaporativo:** éste puede ser *Intrínseco* (déficit de grasa meibomiana, trastornos de apertura de los párpados, acción del fármacos) y *Extrínseco* (deficiencia de vitamina A, conservantes de fármacos tópicos, uso de lentes de contacto y alergia).

Las causas de ojo seco son por tanto variadas, y pueden estar condicionadas por el entorno del propio paciente, lo que a su vez puede condicionar su evolución.

El objetivo de nuestro estudio será el ojo seco evaporativo intrínseco por disfunción de la grasa de las glándulas de Meibomio.

3. DISFUNCIÓN DE LAS GLÁNDULAS DE MEIBOMIO.

Definición

El término DGM fue utilizado por primera vez a principios de 1980 por los autores Korb y Henriquez⁷. Otros autores ^{8,9}, consideran oportuno describir las alteraciones funcionales de las glándulas de Meibomio en vez de utilizar el término disfunción y señalan dichas alteraciones como enfermedad de las glándulas de Meibomio. Esta nomenclatura describe una amplia gama de trastornos de las mismas, incluyendo las neoplasias y las anomalías congénitas⁷. Otras denominaciones como meibomitis, actualmente en desuso, describen más bien la inflamación de las glándulas asociada a su disfunción.

La actual definición propuesta por el Taller Internacional de la DGM, reunido en el año 2011 (*“The international work shop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. InvestOphthalmol Vis Sci. 2011 Mar 30; 52(4):1930-7”*), establece que la DGM:

“Es una enfermedad crónica, difusa producida por anomalías de las glándulas de Meibomio. Comúnmente se caracteriza por la obstrucción del conducto terminal y/o cambios cualitativos/cuantitativos en la secreción glandular. Esto puede llevar a la alteración de la película lagrimal, con los síntomas de irritación ocular, inflamación clínicamente aparente y la enfermedad de la superficie ocular.”

Para comprender mejor la nueva definición de la DGM, se explicará cada apartado. El término **disfunción** hace alusión a la alteración de la fisiología de las glándulas de Meibomio, como glándula holócrina, en el borde palpebral. Esta alteración de sus funciones conlleva a la disminución de la estabilidad de la película lagrimal (menor entrega de lípidos a la capa acuosa), evidenciada por el aumento de evaporación, mayor

tensión superficial, contaminación de la superficie ocular con el sebo, y disminución directa del tiempo de ruptura lagrimal y/o la presencia de síntomas.

Se asocia el término **difuso** a la definición de la DGM porque el trastorno consiste en la afección de la mayor parte de las mismas. Una participación localizada de las glándulas de Meibomio, como en el chalazión, no tienden a causar anomalías en la película lagrimal y en la superficie ocular, y por lo tanto no se considera dentro del contexto de la DGM.

Los **síntomas subjetivos** de irritación ocular están incluidos en la definición de la DGM debido a que los síntomas es lo que preocupa al paciente, siendo motivo frecuente de consulta, y la mejoría de los mismos¹¹ constituye el principal objetivo en el tratamiento.

En cuanto a la etiología de la DGM, la obstrucción del orificio de las glándulas de Meibomio y del conducto terminal es identificada como el aspecto más importante. Esta obstrucción está íntimamente relacionada con el envejecimiento, y aunque el papel de la inflamación es objeto de controversia en la etiopatogenia, cada vez son más aceptadas las asociaciones entre la desaparición de las glándulas de Meibomio y las enfermedades inflamatorias de la superficie ocular, como blefaritis crónica¹², conjuntivitis papilar gigante¹³ y síndrome de Sjögren¹⁴, donde las observaciones histopatológicas de las glándulas de Meibomio obtenidas en autopsias han revelado inflamación granulomatosa alrededor de los lóbulos de la glándula en el 18,6% de los casos¹⁵. Esto ha confirmado la teoría de que la inflamación es un factor importante en esta patología, siendo posible objetivarlo por el aumento de la vascularización del borde palpebral posterior, que es un signo importante de inflamación^{16,17}.

3.2. Reseña Histórica de la Glándula de Meibomio

Henrich Meibom (1638-1700)¹⁸ (**Figura 3**) perteneció a la cátedra de Medicina de la Universidad de Helmstadt (Alemania). En 1666 publicó la primera descripción detallada del párpado, incluyendo un dibujo de las glándulas sebáceas en el interior del tarso, que más de tarde fueron llamadas glándulas de Meibomio en su reconocimiento.

Su descripción aparece en un libro con el título: *De Vasis palpebral Novis*¹⁹. Dicho libro se encuentra en la actual biblioteca de la Universidad de Helmstadt (Alemania). En el dibujo se observa (**Figura 4**) las características básicas de las glándulas descritas.



Figura3: Henrich Meibom
(Archivo de la Biblioteca de HerzogAugust, Wolfenbuttel, Alemania).

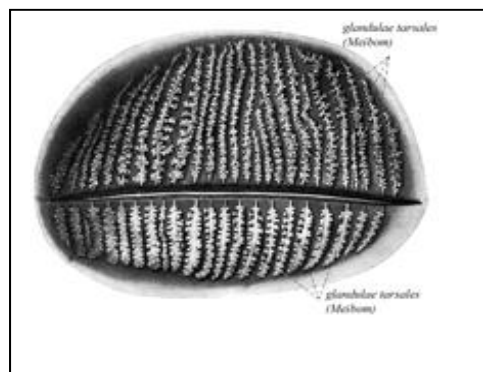


Figura4: Topografía de las glándulas de Meibomio
(Atlas der Anatomie des Menschen Sobotta. Edición 18 Vol I pag 215. Editorial Elsevier).

3.3. Anatomía, Embriología e Histología de la Glándula de Meibomio

Las glándulas de Meibomio se componen de un grupo de acinos secretores que están dispuestos circularmente alrededor de un conducto central y conectados entre sí por conductos más pequeños²⁰. El extremo distal de éstas se abre en la unión anterior mucocutánea, donde la secreción de grasa se libera al menisco lagrimal en el borde palpebral²¹.

Estas glándulas están dispuestas en el tarso palpebral en paralelo y en una sola fila, a lo largo de las placas tarsales en los párpados superiores e inferiores^{22,23}, y actúan de una manera coordinada influidas por la regulación hormonal, nerviosa y por las fuerzas mecánicas de la contracción muscular en el párpado²⁴.

El número de glándulas separadas situadas en el párpado superior²⁰ es de unas 25-31, en tanto que en el párpado inferior se encuentran unas 20-26 glándulas.

La longitud de las glándulas individuales es de aproximadamente 5,5 mm en el centro del párpado superior y unos 2 mm en el párpado inferior. Por lo tanto, su volumen total calculado es también mayor en el párpado superior, siendo aproximadamente el doble (26 μ l) que en el párpado inferior (13 μ l)²⁵. El número de acinos secretores a lo largo de una glándula de Meibomio es de unos 15-20, y también es mayor en la parte superior que en la inferior.

El desarrollo embriológico de las glándulas de Meibomio se produce durante la fase de formación de los párpados, la cual tiene lugar desde el tercer al séptimo mes de edad gestacional²⁶⁻²⁸. Durante este tiempo, el tejido conectivo laxo del mesodermo del párpado se diferencia en tarso, músculo orbicular, vasos sanguíneos y tejido conectivo laxo subyacente a la piel del párpado y la conjuntiva externa.

El desarrollo de las glándulas de Meibomio se asemeja a la de los folículos pilosos, y al

igual que el folículo de las pestañas, se desarrollan también las glándulas asociadas (glándulas sebáceas holócrinas de Zeiss y glándulas sudoríparas modificadas de Moll).

El cordón epitelial del folículo de Meibomio desarrolla crecimientos laterales que más tarde se diferencian en los conductos de conexión y de secreción holócrina sebácea, por lo que las glándulas de Meibomio están compuestas por conductos accesorios unidos a uno conducto central.

El centro del primordio de la glándula de Meibomio está revestido de células cilíndricas epiteliales, y es ahí donde se inicia la producción de lípidos. Ello conlleva la formación de un canal central que después se convierte en el conducto central comentado previamente.

La producción de lípidos es seguida por la aparición de gránulos de queratohialina en las células epiteliales luminales del primordio, y por lo tanto, la síntesis de lípidos y el proceso de queratinización²⁸ de lípidos son procesos que realiza el primordio maduro de Meibomio²⁹.

Por lo tanto, el conducto central de Meibomio puede ser comparado con los folículos pilosos de las pestañas en embriología, diferenciándose de éstos por la epitelización central y la queratinización. La glándula de Meibomio la admitiremos como un "folículo piloso sin presentar en su eje central un pelo"³⁰.

Las glándulas de Meibomio se componen de acinos secretores que están conectados entre sí a través de pequeños conductos a un acino central grande (**Figura 5**). Este a su vez se extiende a lo largo de la longitud del tarso y se abre en el borde libre del párpado cerca del margen posterior del mismo. Todo el sistema de conductos internos está revestido por un epitelio escamoso estratificado con signos de queratinización incipiente^{23, 24, 31,32}.

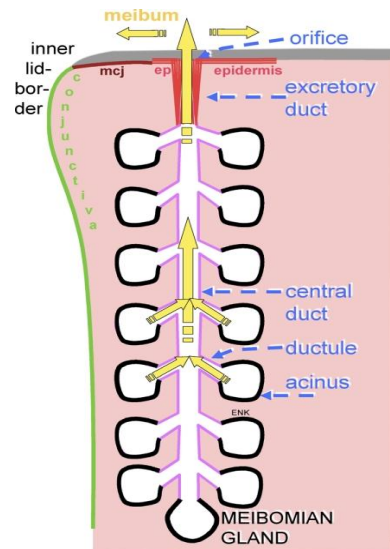


Figura 5: Morfología esquemática de una glándula de Meibomio

(Anatomie, Embryologie und Histologie del Meibom-Drüsen. *Ophtalmologie*.2009;106:872-883. Editorial Springer).

Los acinos secretores de las glándulas de Meibomio siguen un modo de secreción holócrina, como se ha comentado en el apartado anterior (**Figura 6A**). Los mismos tienen una forma alargada o esférica, de diámetro aproximadamente de 150 a 200 micras, y en su interior se encuentran las células secretoras, denominadas *meibocitos*^{33,34}. Los meibocitos, ubicados en el centro de los acinos, muestran una progresiva acumulación de lípidos en su citoplasma y por tanto aparecen cada vez más cargados de éstos, lo que les da un aspecto pálido en la histología convencional de parafina. Estos meibocitos son considerados como células progenitoras, que en la rata producen cada 4 días un nuevo meibocito³⁵, aunque en el ser humano este gradiente de producción aún no ha sido reportado.

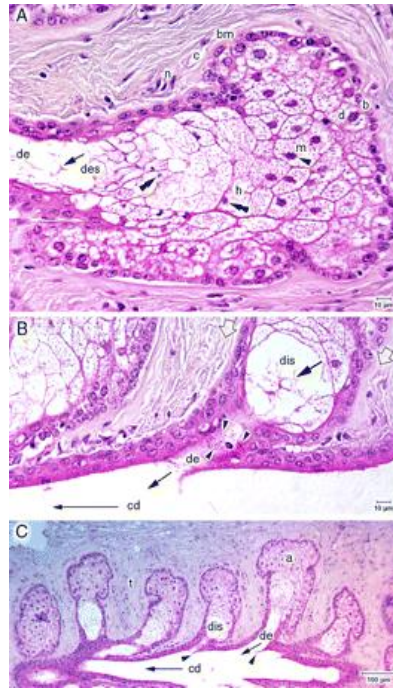


Figura 6: Corte transversal de la glándula de meibomio

(Imágenes obtenidas por microscopía convencional y tinción de Hematoxilina-Eosina, donde se observa: (A) Estructura del acino y del sistema ductal de una glándula normal de Meibomio; (B) Acino holócrino de la glándula de Meibomio con abundantes meibocitos; (C) Gránulos de querotohialina que representan la queratinización incipiente, con varios conductos accesorios desembocando en el ducto central. *Ophtalmologe* 2009;106: 872-883 Editorial Springer).

Los conductos de conexión entran en el conducto central en una dirección oblicua que conduce a la formación de un espolón de tejido que se compone principalmente de células epiteliales y que contiene un núcleo interno estrecho de tejido conectivo a la entrada del conducto central (**Figura 6B y 6C**). El conducto central también está recubierto por cuatro capas, una de ellas de epitelio estratificado escamoso con centro más amplio de aproximadamente 100 a 150 μm de diámetro^{20, 25,36} en comparación con los conductos ductales que llegan a él.

3.4. Fisiología de la Glándula de Meibomio

Los meibocitos basales producen y acumulan lípidos durante su maduración, desde el compartimiento basal del acino hacia su interior³⁶ y, finalmente, hacia el ducto principal (**Figura 5**). Durante este proceso de producción del *meibum*³³, los meibocitos aumentan en número y tamaño, particularmente sus orgánulos - el retículo endoplasmático liso y los peroxisomas - de modo que estos mismos componentes colaboran en la secreción oleosa final. El *meibum* es entregado en el borde posterior del párpado de forma activa o pasiva³⁷.

Los lípidos inicialmente segregados en la glándula de Meibomio son modificados por enzimas bacterianas hidrolizantes que se encuentran en el interior del sistema de conductos, provocando la ruptura de los triglicéridos en ácidos grasos libres y fracturas en los mono y diglicéridos. Cabe señalar que éstos últimos pueden encontrarse modificados³⁸ en pacientes con blefaritis³⁹ e incluso en aquellos sin afectación palpebral⁴⁰.

Mecanismos de secreción y liberación

La longitud de las glándulas de Meibomio hacen que el recorrido entre el proceso de la secreción y producción del *meibum* en los acinos y su destino real en el margen del tarso, donde ejerce sus funciones, sea largo⁴¹.

Aunque la producción constante de nuevos meibocitos en los acinos secretores y su desintegración en el producto final genera una fuerza secretora continua, ésta fuerza de secreción hipotética no sólo es apoyada por el tiempo de generación de los nuevos meibocitos³⁵, sino también por la observación, ya que tras un periodo de tiempo con los párpados cerrados, se observa, tras su apertura, un aumento en la cantidad de lípidos

acumulados dentro del sistema ductal^{42,43}. Por el contrario, esa cantidad se ha observado disminuida tras un prolongado tiempo de trabajo asociado a una reducción de la frecuencia de parpadeo^{43,44}.

La secreción de este producto es posible gracias a la acción mecánica de los músculos del párpado. El musculo orbicular genera una presión sobre el tarso y en las glándulas de Meibomio, ayudando así a la liberación de su producto de secreción. Por otra parte la contracción del músculo de Riolo ejerce compresión de la parte terminal del sistema ductal, justo en la unión con los acinos productores, contribuyendo así a la presentación de la grasa⁴⁵. Otros estudios, sin embargo, proponen que las fuerzas de contracción del músculo de Riolo también puede, mediante su contracción, ocluir la parte terminal de la glándula de Meibomio y por tanto evitar la salida de su producto de secreción; es decir, actúan de una manera un tanto antagónica en el flujo del *meibum* en comparación con el músculo orbicular pretarsal⁴⁴.

Aunque estas afirmaciones pueden ofrecer explicaciones sobre la entrega del *meibum*, no hay evidencia, en la actualidad, de tales efectos. Asimismo no se han descrito evidencias sobre la posible influencia de las fibras lisas superiores e inferiores del tarso, ni sobre la influencia de la edad sobre los músculos; tampoco si los cambios patológicos en la composición y la forma del tarso pueden influir en las glándulas de Meibomio, tanto en su función como en la entrega del *meibum*.

Las investigaciones han mostrado que la velocidad de producción y la cantidad de secreción dependen de la edad y sexo, entre otros factores ⁴³. Es menor en los niños menores de 14 años que en los adultos, y en éstos, el sexo masculino dispone de una mayor cantidad de lípidos que el femenino, valores que sin embargo tienden a igualarse después de los 50 años de edad permaneciendo estable, incluso aumentando ligeramente en las mujeres hasta la octava década de vida^{43,47}.

La creciente cantidad de lípidos en el borde marginal del párpado, asociada al aumento de la edad, contrasta en cierto modo con la disminución de la funcionalidad de las glándulas de Meibomio con los años⁴⁷. Ello probablemente pudiera explicarse como consecuencia de la disminución en los niveles de eliminación de lípidos de la capa lipídica de la película lagrimal y de su reservorio^{41, 48,49}.

La actividad secretora de las glándulas fue analizada por Korb y Blackie^{48,51,52}, quienes midieron la capacidad de las glándulas para realizar una secreción líquida en un rango fisiológico, con un resultado de 1,25 g/mm². Asimismo realizaron un diagnóstico de la expresión de las glándulas mediante la aplicación de una presión externa suave, pero sin superar una posible obstrucción del orificio. Sus estudios concluyeron que: a) no todas las glándulas ofrecen lípidos al mismo tiempo; b) el número de glándulas activas en los párpados inferiores depende en su ubicación a lo largo del margen del párpado y es mayor en la región nasal; y por último, que c) existe una correlación entre secreción activa de las glándulas de Meibomio del párpado inferior y los síntomas de ojo seco⁴⁹.

En cuanto al tiempo promedio que necesita la glándula para conseguir la expresión completa es de 12 segundos. Por otro lado el tiempo de recuperación hasta nueva producción de lípidos de la misma glándula es de 2 horas⁵¹.

Cuando las glándulas individuales fueron exprimidas en algunos estudios^{51,52} repetitivamente, en intervalos de 3 horas entre las expresiones, y durante el día cada 8 horas, se observó que una sola glándula era capaz de secretar grasa a demanda, y de forma continua, a lo largo del día⁵². De ello se extrae la conclusión de que las manifestaciones clínicas de la patología de las glándulas de Meibomio ocurre cuando gran parte de ellas esta afecta.

Las glándulas sebáceas de la piel están reguladas principalmente por medio de hormonas, sin embargo las glándulas de Meibomio poseen una innervación neuronal distinta, compuesta por una malla densa de fibras nerviosas (plexos nerviosos) alrededor de los acinos^{32,53}, que tienen botones terminales, y éstos contienen pequeñas vesículas llenas de gránulos con neurotransmisores. Estas terminaciones nerviosas se encuentran ligadas estrechamente alrededor de los acinos, constituyendo las llamadas sinapsis en “*passant*”. Las terminaciones nerviosas estudiadas carecen de estructura directa post-sináptica en la célula diana, como es característico del sistema nervioso autónomo. Tales fibras nerviosas también se pueden encontrar alrededor del sistema ductal principal⁵³, lo que puede mostrar que el epitelio ductal contribuye a la composición del *meibum*.

Las fibras de la glándula de Meibomio son principalmente positivas para la acetilcolinesterasa y por lo tanto se supone que representan una parte del sistema nervioso parasimpático-colinérgico⁵³. Además contienen neuropéptidos de calcitonina relacionado con el gen del péptido CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) y la sustancia P⁵⁴, que son marcadores para el sistema nervioso sensorial, pero también se encuentran en el sistema parasimpático⁵⁵. Todo ello parece corroborar que la innervación predominante es la parasimpática.

Queratinización

Los gránulos de queratohialina son representativos de las etapas incipientes. Estos contienen proteínas, como la filagrina, que son liberadas en el citoplasma e interconectan filamentos de queratina conformando una malla densa. Esta malla de queratina invade el citoplasma de la epidermis, queratinizando a las células, originando degeneración y pérdida de sus núcleos, por lo que se denominan *queratinocitos*⁵⁶. Estas células, a su vez, forman unas láminas de queratina superficial que indican que la

queratinización ha sido completada (*cornificación*)⁵⁶. Todo este proceso sirve para la protección contra los factores de estrés físicos y químicos a los que pudiera estar expuesta la glándula de Meibomio.

La síntesis de lípidos en las glándulas de Meibomio

También la ultra-estructura de los meibocitos indica que existen unas características especiales en las matrices de la membrana y de los peroxisomas, por lo que estas células también deben tener cualidades para sintetizar lípidos polares, como los fosfolípidos y el colesterol, para así producir la síntesis de sus membranas internas.

Por otro lado, parece altamente probable que algunas de las enzimas asociadas con la síntesis estén unidas a la membrana, lo que hace difícil su estudio.

Los componentes más abundantes de los lípidos de Meibomio son cera y ésteres de esteroides, que son ácidos grasos de cadena larga, entre ellos el colesterol. Sin embargo, el ácido graso más abundante es el ácido oleico, que es monoinsaturado^{57,58}. Teóricamente estos componentes lipídicos, o bien podrían ser sintetizados de nuevo en las células acinares, o absorbidos a través del torrente sanguíneo, o ambos simultáneamente.

Propiedades físicas de los lípidos de Meibomio

La temperatura de transición de sólido a líquido para los lípidos de Meibomio se encuentra en un rango de 28 ° a 32 ° C y su viscosidad se encuentra entre 9,7 y 19,5 pascales⁵⁹, dependiendo de la fuerza aplicada y de otros factores (tensión superficial de la película, frecuencia y amplitud de la fuerza)⁶⁰⁻⁶². También se ha observado que la

presencia de un tensoactivo⁶³ es necesario para que los lípidos puedan ser difundidos a través de la capa acuosa en la película lagrimal.

La citología de la secreción de Meibomio.

La secreción de las glándulas de Meibomio normales es de color claro, sin embargo esta puede ser turbia o espesa, como se produce en la DGM (**Figura 7A**).

Algunos estudios⁶⁴⁻⁶⁵ coinciden en la presencia de células inflamatorias en el área paracinar en la DGM (**Figura 7B**) así como en la queratinización del material obtenido tras la expresión de las mismas y observadas con tinción de papanicolau⁶⁶⁻⁷⁶.

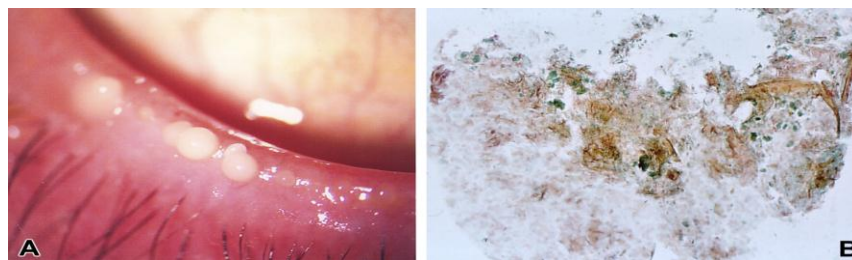


Figura 7: Secreción turbia de la glándula de meibomio en mujer de 72 años de edad.
*Internacional Workshop on Meibomian Gland Dysfunction. IOVS. Special Issue 2011, Vol.52
Nro 4.*

3.5. Clasificación de la Disfunción de las Glándulas de Meibomio (DGM)

La DGM Se clasifica en dos grandes categorías sobre la base de la cantidad de secreción de las mismas (**Figura 8**): Secreción baja y Secreción elevada.

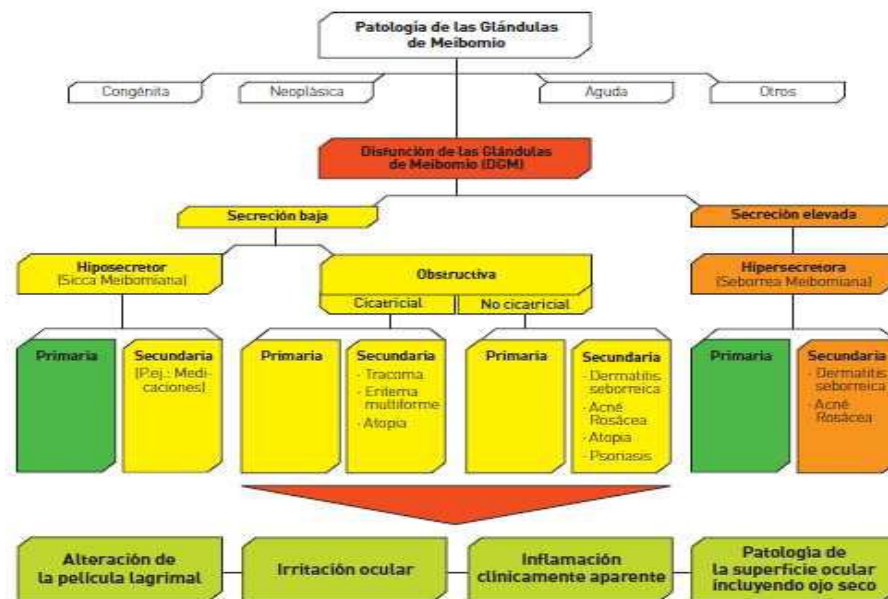


Figura 8: Nueva clasificación propuesta por el International Workshop of MGD.

IOVS. Special Issue 2011, Vol.52, Nro 4: 1936

Disfunción de las Glándulas de Meibomio con secreción baja

La secreción baja se puede clasificar como *Hiposecretora* y *Obstruktiva*, y ésta, a su vez, en *Cicatrizales* y *No cicatrizales*.

La disfunción de las glándulas de Meibomio **Hiposecretora** se caracteriza por una disminución en la secreción de lípidos sin obstrucción glandular. Por otro lado la disminución en el número de glándulas de Meibomio funcional se asocia frecuentemente con el uso de lentes de contacto, siendo proporcional al tiempo⁷⁷.

La otra categoría en los estados de baja secreción es la **Obstrucción Glandular**. Esta es probablemente la forma más común de DGM⁷⁴, donde los cambios histopatológicos incluyen la hipertrofia del epitelio del conducto y la queratinización del orificio del epitelio. Este trastorno se suele observar: a) en los sujetos mayores; b) después del uso de retinoides para el acné o en personas que lo han padecido; y c) tras tratamiento para la insuficiencia de andrógenos⁷⁸.

Adicionalmente las causas obstructivas pueden ser clasificadas como *cicatriciales* y *no-cicatriciales*.

En la **obstrucción no-cicatricial** de la DGM, los conductos y orificios permanecen en su posición anatómica normal. Este proceso se observa en el síndrome de Sjögren, dermatitis seborreica, acné, rosácea, atopia y psoriasis. Sin embargo, en la **obstruccion cicatricial**, los conductos y los orificios son desplazados posteriormente hacia la mucosa. Esto sucede en tracoma, penfigoide cicatricial ocular, eritema multiforme, y las enfermedades atópicas de los ojos.

Por último señalar que, aunque la inflamación se asocia frecuentemente con obstrucción de las glándulas de Meibomio, y aunque el término meibomitis se ha utilizado como un sinónimo, todavía no está claro si la inflamación es una causa o una consecuencia de la obstrucción de las glándulas de Meibomio.

Disfunción de las Glándulas de Meibomio con secreción elevada

La DGM **Hipersecretora**, se caracteriza por la liberación de una gran cantidad de lípidos en el borde del párpado, estando asociada con la dermatitis seborreica en la mayoría de los casos⁷⁹, aunque también puede estar asociada a otras enfermedades como la atopia y el acné-rosácea, constituyendo la **DGM Hipersecretora secundaria**.

No obstante, existen casos sin estar asociadas a otras enfermedades, constituyendo la ***DGM Hipersecretora Primaria*** ⁸⁰.

Hoy en día, todavía no está claro si el aumento de lípidos es resultado de la hipersecreción de las glándulas de Meibomio, o es el resultado de la acumulación en la parte posterior del párpado de las secreciones en la presencia de obstrucción leve.

3.6. Epidemiología de la Disfunción de las Glándulas de Meibomio.

La prevalencia de la misma es variable, oscilando desde el 3,5 % a casi el 70 %^{81,82} dependiendo de las series. Así, un estudio poblacional realizado en España (Viso y cols)⁸³ encuentra una prevalencia de DGM en el 45.8% de la población de estudio, asociada a síntomas de ojo seco. En los asiáticos la prevalencia es bastante elevada, 75 %^{84,85}, contrastando con los estudios realizados en Australia, donde la prevalencia es baja, 19,9 %⁸².

3.7. Factores de Riesgo para el desarrollo de la DGM

Numerosos factores pueden influir en la patogenia de la DGM. Dada la naturaleza integral de la superficie ocular y el papel clave de las secreciones de Meibomio en su mantenimiento, se puede considerar que los mismos factores implicados en la enfermedad del ojo seco desempeñan también un papel importante en la DGM.

Los factores de riesgo se clasifican en distintas categorías: Oftalmológicos, Sistémicos, Iatrogénicos, Ambientales y Uso de lentes de contacto.

Factores de riesgo oftalmológicos

La protección de la superficie ocular depende del estado de la córnea, de la conjuntiva, de las glándulas de Meibomio, e las glándulas de Moll y Zeis, del sistema lagrimal, y de los componentes de los párpados responsables del parpadeo, así como de los conductos nasolacrimales⁸⁶. Todos ellos están conectados funcionalmente por la continuidad de los epitelios, la inervación, el sistema endocrino, el sistema vascular y el sistema inmunológico.

En teoría, una alteración o agresión crónica que afecte a cualquier componente del sistema de la superficie ocular puede dar lugar a secuelas clínicamente relevantes en cualquier punto de dicha superficie, y dado el papel central desempeñado por la glándula de Meibomio, es factible que el desarrollo de problemas en este tejido (como la DGM) origine cambios determinantes sobre la superficie ocular. De hecho estos factores, pueden ser la base de la dificultad que se encuentra en la definición y clasificación de las afecciones crónicas el ojo seco y la blefaritis.

El ojo seco, además de consecuencia, constituye un factor de riesgo importante para la DGM. El factor etiológico común para el desarrollo clásico del ojo seco evaporativo es la DGM. Pero el Síndrome de Sjögren^{88,89}, modelo de ojo seco por deficiencia acuosa,

también se relaciona con la DGM. Este síndrome presenta una incidencia estimada de 3,9 por 100.000, siendo significativamente mayor en las mujeres (6.9/100, 000) que en hombres (0.5/100, 000)⁹⁸.

Otras afecciones oculares que se relacionan con la DGM son la Aniridia, la Blefaritis crónica (anterior y posterior)⁹⁰, el uso de lentes de contacto, el Demodex folliculorum⁹¹, tratamientos en el borde de los párpados, síndrome de hiperlaxitud palpebral, conjuntivitis papilar, ictiosis, degeneración nodular de Salzmann y tracoma.

Los factores sistémicos: envejecimiento

El factor sistémico principal se encuentra relacionado con la edad. En relación al envejecimiento, un estudio transversal⁹² en 354 ojos, evaluando la anatomía del borde del párpado, demostró que el epitelio de la superficie ocular y la función de la lagrime se encontraban alteradas. Los autores observaron que mientras sólo unos pocos pacientes menores a 50 años mostraban anomalías notables en el margen o en las glándulas de Meibomio, la frecuencia de las mismas aumentaba considerablemente en los mayores de 50 años. Otros autores (Bron y cols)⁹³ reportaron resultados similares sobre 80 sujetos de entre 5 y 87 años de edad. En la misma línea los estudio de Sullivan y cols⁹⁴ reportan similares resultados. Estos hallazgos reafirman que el envejecimiento juega un papel importante en la fisiopatología de la DGM de forma intrínseca⁹⁵.

Otros riesgos sistémicos son los déficits hormonales y su tratamiento, que conllevan un índice importante de alteraciones subsidiarias sobre la DGM^{96,97}.

Otras afectaciones oculares pero con impacto sistémico son el síndrome de Sjögren (SS), trastorno autoinmune que afecta a las glándulas exocrinas salivales y lagrimales, conduciendo a una deficiencia acuosa y ojo seco, la rosácea⁹⁹⁻¹⁰³ ocular, y la enfermedad injerto contra huésped¹⁰⁴.

Factores iatrogénicos

Otras investigaciones se dirigen a la valoración de los posibles efectos de las drogas sobre las glándulas de Meibomio. Algunas de ellas están asociados al 13-cis retinoico, (Accutane, Hoffman LaRoche, Nutley, NJ) utilizado para el tratamiento del acné y retirado del mercado en 2009. Clínicamente, el 13-cis-retinoico induce atrofia de las glándulas de Meibomio y aumento de osmolaridad de la película lagrimal^{106,107}, por lo que sus derivados pueden promover la DGM y el ojo seco evaporativo.

La terapia hormonal posmenopáusica también se asocia con una mayor prevalencia de ojo seco. El estudio de Erdem y cols¹⁰⁸ con una cohorte de 40 mujeres postmenopáusicas incluyendo 20 con ojo seco y 20 sin ojo seco mostró que a lo largo del seguimiento de 3 meses de tratamiento, todas las pacientes con ojo seco presentaban aún síntomas, habiéndose desarrollado además ojo seco en 11 (61%) pacientes que no lo presentaban al inicio del estudio. Este estudio muestra que el riesgo de padecer ojo seco aumenta en un 70 % en mujeres sometidas a terapia hormonal con un solo estrógeno frente al riesgo de 30 % si utilizaban estrógeno combinado con progesterona.

Sullivan y cols⁹⁵ demuestran que la terapia anti-androgénica es un factor etiológico en la patogénesis de la DGM, provocando inestabilidad de la película lagrimal, y empeoramiento de los síntomas de ojo seco. Por otro lado, Mathers y cols⁹⁶ también han estudiado los niveles de varias hormonas esteroides sexuales observando similares resultados.

Otros fármacos que pueden influir son las estatinas, ciertas drogas anti-hipertensivas y antidepresivos y los fármacos empleados para la hiperplasia benigna de próstata¹⁰⁹.

Factores ambientales

La geografía, temperatura, humedad, y la actividad visual influyen en la DGM. Se ha verificado una mayor prevalencia en algunas poblaciones asiáticas, lo que avala la influencia climática y ambiental asociada a la raza ^{85,110}.

Del mismo modo, los usuarios de ordenadores se quejan a menudo de fatiga ocular, ardor, irritación, enrojecimiento, visión borrosa y ojo seco. Estas quejas oculares están asociadas a la visión y atención sostenida a una pantalla de vídeo, ó a un monitor de ordenador, donde el usuario presenta una velocidad de parpadeo reducida, considerándose como un tipo de trastorno por esfuerzo repetitivo denominado “síndrome de las pantallas de visualización”. Fenga y cols¹¹¹ realizaron un estudio sobre 70 usuarios de pantallas de ordenador observando que 52 (74,3%) sujetos presentaban DGM. Sin embargo, todavía no está claro si estos factores pueden contribuir al desarrollo de la DGM o sí solo exacerban los síntomas preexistentes en los mismos.

Uso de lentes de contacto

Mención aparte merece la relación entre usuarios de lentes de contacto (LC) y el riesgo de desarrollar DGM⁷⁷, pareciendo existir una relación directa con el tiempo de uso.

Existen relativamente pocos estudios que han abordado esta cuestión de forma directa. Henriquez y Korb¹¹² describen los cambios tisulares que acompañan a la DGM en usuarios de LC. Los mismos autores, en otro estudio adicional¹¹³ sobre portadores de lentes de contacto, observaron la presencia de 90,1% de signos, siendo 38 sujetos sintomáticos frente a 40 asintomáticos.

En la misma línea Ong y Larke¹¹⁴ publicaron que el 30% de los usuarios de LC desarrolló DGM después de 6 meses de uso de las mismas, en comparación con sólo el 20% de la

población que no ha utilizado. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, pero el estudio no detallaba el tipo de lente utilizada (dura, rígida gas permeable, o blanda).

La investigación que utilizó un mayor número de pacientes fue la realizada por Hom y cols¹¹⁵ que específicamente compararon la frecuencia de DGM entre usuarios de LC y no usuarios de las mismas. En este estudio, el criterio diagnóstico de la DGM estaba dado por la ausencia de secreción glandular tras expresión de las mismas, reportando una mayor incidencia de DGM en los portadores de LC frente a los no portadores de LC, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Otro estudio de Arita y cols⁷⁷ evidencia similares resultados mediante meibografía.

El porte de lentes de contacto tiene una influencia directa sobre el desarrollo de conjuntivitis papilar (CP) y conjuntivitis papilar gigante (CPG). Así Mathers y Billborough¹¹⁶ reportan disfunción glandular clínicamente significativa en 27 de 42 pacientes que presentaban conjuntivitis papilar gigante, resultados semejantes a los del estudio de Martin y cols.¹¹⁷, estableciendo un vínculo causal entre DGM y CP/CPG.

Todos estos estudios, de resultados similares, corroboran la relación directa del uso de lentes de contacto y la patogénesis de la DGM.

3.8. Fisiopatología de la DGM

Varios factores parecen formar diferentes vías de afección en la DGM, interactuando entre sí en una secuencia de eventos (**Figura 9**) que dan lugar a varios círculos viciosos que refuerzan el proceso agravan la disfunción si no se controlan.

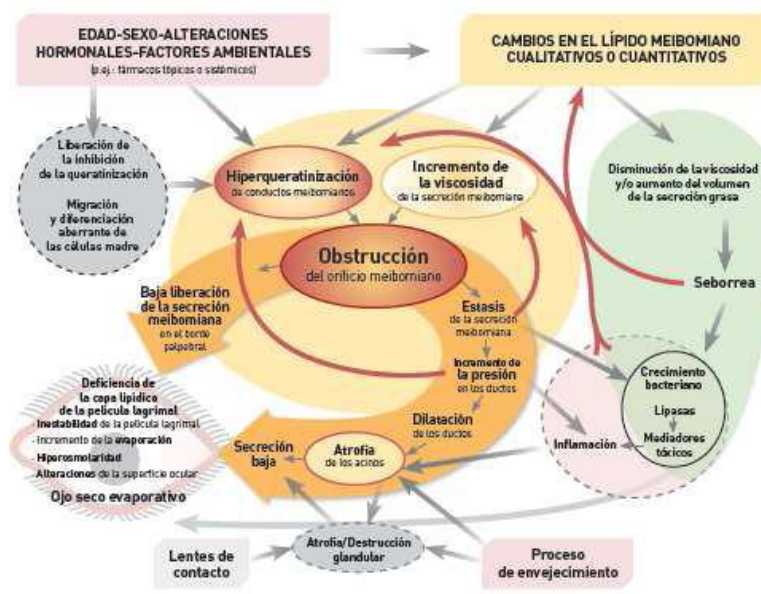


Figura9: Fisiopatología de la Obstrucción en la Disfunción de las glándulas de Meibomio.
Opthalmologe 2009;106:980-987.

Obstrucción

La obstrucción de la glándula de Meibomio causante de DGM conduce a una menor disponibilidad de los lípidos de Meibomio en la película del borde palpebral y la lágrima, fomentando la evaporación en el ojo y derivando en ojo seco de tipo evaporativo. Esto puede ocurrir de dos modos:

- Directamente a través de un bajo aporte de aceite en el margen palpebral.
- De forma indirecta a través del estasis del meibum en el interior de la glándula, produciendo a su vez varios eventos: aumento de la presión, dilatación y, finalmente, la atrofia acinar que provoca una escasa secreción.

El aumento de la viscosidad del meibum parece ser el factor patogénico más importante en la DGM, observándose en todos los casos de obstrucción glandular^{3,4,10}. Esta situación ha podido ser reproducida en modelos animales^{119,128}. Esta condición puede afectar a la DGM de forma primaria¹²⁷, provocando la inmovilización del meibum dentro del sistema ductal de las glándulas obstruidas y la descomposición en lípidos por la acción de enzimas de degradación.

El cambio en la composición de los lípidos provoca alteraciones de la zona polar y neutral estos. Estos cambios cualitativos derivan en un aumento de la viscosidad del meibum, disminuyendo los ácidos grasos mono-insaturados, y el ácido oleico, de forma específica en pacientes con infección crónica por blefaritis¹²⁹. La disminución de la desaturación en los lípidos, elevando su punto de fusión y contribuyendo al engrosamiento¹³⁰, puede reforzar la obstrucción de las glándulas.

Finalmente, una pérdida de los lípidos polares altera la adherencia de la capa acuosa a la superficial lipídica, contribuyendo tanto a aumentar la evaporación como a la inestabilidad del film¹³¹.

Hiperqueratinización

La hiperqueratinización de los orificios de las glándulas de Meibomio se considera el principal mecanismo patológico de la DGM^{3, 31, 118, 119, 120, 121}.

Algunos factores que conducen a una queratinización del borde palpebral son la blefaritis crónica^{122, 123}, el uso de determinados medicamentos tópicos¹¹⁹ o sistémico¹²⁴, la edad avanzada, cambios degenerativos como la hiperqueratosis, y cambios hormonales. Esta situación puede afectar a los orificios de las glándulas de Meibomio^{125, 126}, dando lugar a alteración del perfil lipídico alterado y a la obstrucción de los ductos, todos ellos asociados a síntomas de ojo seco¹²⁸.

Asociación a otros complejos funcionales

A los mecanismos fisiopatológicos de la DGM ya expuestos debemos añadir otros complejos funcionales como:

- La diferenciación aberrante de células madre y progenitoras de las glándulas de Meibomio, resultado de alteraciones endógenas u exógenas, (edad, sexo, niveles hormonales), dando lugar a queratinización ductal y a alteraciones lipídicas en las células acinares.
- La seborrea. Frecuentemente, la dermatitis seborreica se presenta con cantidades copiosas de aceite de baja viscosidad, asociándose a la hiperqueratinización¹³². También el acné presenta un efecto potenciador sobre la obstrucción¹³⁴. La blefaritis posterior¹²⁹, similar a la DGM obstructiva, también puede ir asociada a sobreinfección bacteriana. Las bacterias principales encontradas son: *S. aureus* coagulasa negativo, *Staphylococcus* spp lipofílico, *Corynebacterium* spp, y *P. acnes*, que en el 98 % de los casos se encuentra en

los bordes palpebrales⁴². Mediante sus enzimas pueden ocasionar efectos negativos sobre el propio borde palpebral y la composición de la secreción final, originando la ruptura temprana de la película lagrimal¹³⁵⁻¹³⁸. Por todo ello se puede concluir que la seborrea está vinculada con un aumento del crecimiento bacteriano e inflamación subclínica en la patogénesis de la blefaritis.

Mediadores inflamatorios

El aumento del crecimiento bacteriano está relacionado con eventos inflamatorios subclínicos a través de la liberación de lípidos, como los ácidos grasos libres⁴¹, que pueden irritar y actuar de una manera pro-inflamatoria en el tejido y potencialmente en la película de lagrimal.

Las cantidades mayores de fosfolipasa A2 se encuentran en el meibum de los pacientes con blefaritis⁶¹, y ésta puede inducir la formación de ácido araquidónico, un ácido graso insaturado a partir del cual se sintetizan las prostaglandinas y leucotrienos. Estos factores tienen un papel central en los procesos inflamatorios, pudiendo irritar y activar el epitelio de la superficie ocular, y a su vez ser responsable de inestabilidad de la película lagrimal¹³⁹.

Las células epiteliales activadas producen entonces una reacción inflamatoria con liberación de citoquinas como el TNF-L y la IL-alfa y beta, que a su vez exteriorizan un microambiente inflamatorio subclínico^{4, 41, 130}. Finalmente estas citoquinas inflamatorias son producidas también por los sebocitos¹³⁴.

El siguiente gráfico (**Figura 10**) muestra los mecanismos probables de activación de la inflamación en la superficie ocular tanto por factores intrínsecos como extrínsecos. El

esquema muestra la estrecha relación que existe entre los procesos inflamatorios y el daño observado en las células epiteliales de la superficie ocular.

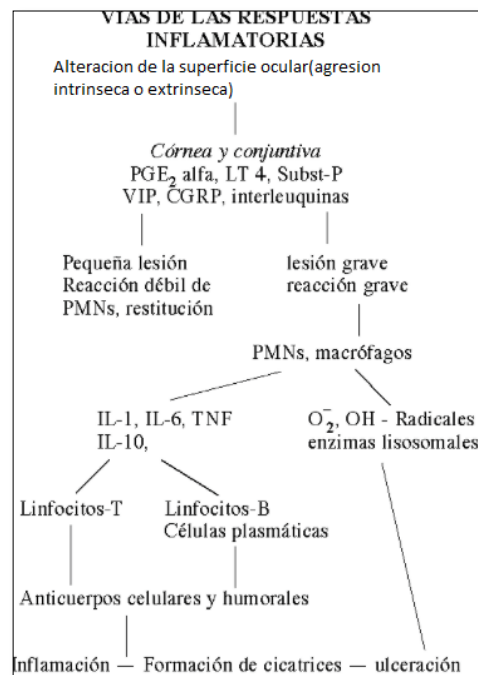


Figura 10: Vías de las respuestas inflamatorias en la superficie ocular activadas tras una agresión
(*Immunreaktionen der Bindehaut und Hornhaut nach schweren Verätzungen des äußeren Auges.*
KlinMblAugenheilkd 1988; 193: 565-571).

Proceso de envejecimiento fisiológico

Todavía no se conoce exactamente el mecanismo patogénico que causa atrofia glandular, pese a ello hay indicios de que la edad pueda afectar a la fisiología del tejido glandular directamente¹³⁹. En todo caso se puede afirmar que los cambios en las glándulas de Meibomio son secundarios al fenómeno obstructivo.

El papel de los lípidos de la película lagrimal en la DGM

Los modelos actuales de la película lagrimal se originaron en 1950¹⁴⁰. Estos modelos diferencian tres capas bien definidas: el glicocálix, la capa intermedia acuosa, y la capa

lipídica externa. La capa de glicocálix, que abarca toda la superficie de los epitelios, es relativamente viscosa por poseer una gran cantidad de mucinas. La capa acuosa se enriquece por medio de proteínas solubles en agua, mucinas y sales, mientras que la capa lipídica se forma casi exclusivamente a partir de lípidos y de proteínas¹⁴¹.

Esta capa lipídica se suele representar como una estructura bicapa: a) lípidos no polares en la parte superior, que es la porción que está en contacto con el aire y es la que retarda la evaporación^{139,142}, y b) lípidos polares que forman la subcapa inferior¹⁴³.

Cambios en los lípidos de las glándulas de Meibomio en diversas patologías de superficie ocular

McCulley y cols⁷⁹ demostraron que las diversas formas de blefaritis se asocian con cambios en la composición lipídica de las secreciones de las glándulas de Meibomio. Asimismo estas secreciones en pacientes con queratoconjuntivitis presentan niveles más bajos de ácidos grasos insaturados, ésteres de alcoholes, ésteres de cera y colesterol. El aumento de ácido oleico en el meibum de las personas con seborrea puede ayudar a explicar otros síntomas asociados como puede ser el picor¹⁴².

Los lípidos pueden presentar anomalías en las diferentes formas de blefaritis, vinculándose a la presencia de bacterias comensales en el borde palpebral que hidrolizan los lípidos. Este es el caso de las personas con seborrea y sobreinfección por *Staphylococcus coagulasa-negativos*¹⁴³.

El análisis de pacientes con síndrome de Sjögren muestra diferencias en la composición de los lípidos polares y no polares¹⁴⁴. La DGM obstructiva, caracterizada por una estructura anormal de la glándula, provoca cambios en la viscosidad de la lípidos¹⁴³. Así, un análisis de los componentes lipídicos en pacientes afectados por ella, mostró una

disminución significativa de los triglicéridos y colesterol¹⁴⁵ y una disminución en la cantidad de ácido graso monoinsaturado, específicamente, ácido oleico¹⁴².

Parece demostrado que la bioquímica de los cambios en los lípidos de la glándula de Meibomio pueden tener un efecto tóxico directo sobre los tejidos oculares, pues los ácidos grasos libres han demostrado ser capaces de irritar la piel en el acné vulgaris¹⁴³. Así el hallazgo constante de niveles más elevados de ácidos grasos libres en la DGM puede considerarse una base potencial de detección de los síntomas asociados con la misma.

Por otro lado, la rosácea ocular también se ha vinculado a la DGM¹⁴⁶, verificándose que la concentración de triglicéridos y ácidos grasos libres, especialmente los monoinsaturados y formas de poliinsaturados, se incrementa, pudiendo ser el proceso responsable de la activación de neutrófilos y de mediadores inflamatorios⁶.

3.9. Clínica y Diagnóstico

El diagnóstico de la DGM, ya sea aislada o asociada a un daño en la superficie ocular, se realiza en base a los síntomas y signos que afectan a la misma, y mediante pruebas y determinaciones que deben efectuarse de tal forma que minimicen la influencia que pueda tener una prueba sobre la siguiente.

Cuantificación y valoración de los síntomas

Los síntomas asociados a la DGM son parecidos a los presentados en el ojo seco: picor, sensación de cuerpo extraño, dolor, visión borrosa, ojos rojos. No es raro que algunos pacientes observen hiperemia del borde palpebral.

Se pueden emplear las siguientes herramientas para cuantificar la sintomatología asociada a la DGM:

- OSDI (Ocular Surface Disease Index).
- Cuestionarios de McMonnies.
- Schein.
- DEQ (Dry Eye Questionnaire).
- OCI (Ocular Comfort Index).
- SPEED (Standard Patient Evaluation of Eye Dryness).

Valoración y cuantificación de los signos

Morfología del párpado (Macroscopía)

A) El borde del párpado

En los adultos es de 2 mm de grosor en su borde libre y tiene las pestañas en la porción anterior. El espesor del margen en los niños oscila entre 1,43 y 1,63 mm en la parte superior del borde y entre 1,41 y 1,61 mm en la inferior. De la adolescencia en adelante el espesor se incrementa, hacia un valor de 1,88 y 2,02 mm en el párpado superior y de 1,81 mm y 1,93 en el inferior.

B) Vascularización

Los bordes libres palpebrales de los niños suelen ser tener una menor vascularización, y tampoco presentan hiperqueratinización ni telangiectasia cutánea. Por ello la ausencia de vascularización del borde del párpado en los niños puede llamar la atención. Un aumento de la vascularización en la adolescencia puede ser un efecto secundario a un aumento de la DGM. Por otro lado, en los ancianos la telangiectasia y la hiperqueratinización cutánea son significativamente más comunes en el párpado inferior.

C) Los cilios

El recuento de los cilios en el plano sagital no cambia significativamente con la edad. Sin embargo es una impresión clínica que la pérdida de los cilios se produce en pacientes de edad avanzada, al igual que la pérdida del cabello en otras partes del cuerpo.

D) La unión mucocutánea

Se encuentra por detrás de los orificios de las glándulas de Meibomio, en la confluencia de los dos tercios anteriores con el tercio posterior del borde palpebral. Esta unión no presenta cambios importantes asociados a la edad. Los cambios se observan típicamente en estados de enfermedad, sobre todo en la DGM y acné rosácea.

E) Los orificios

Están situados inmediatamente por delante a la unión mucocutánea, son redondos, rara vez se estrechan, y pueden estar congénitamente ausentes en asociación con la ausencia de la glándula.

El taponamiento de los mismos puede llevar finalmente a la obliteración de los orificios y a una atrofia de la glándula y del conducto.

El estrechamiento de los orificios aumenta con la edad del mismo modo que la obliteración del orificio en la parte superior del margen palpebral. Este suceso se ha observado en la DGM, acné rosácea y en la enfermedad de membranas mucosas como el tracoma y el penfigoide cicatricial, en la que se produce DGM secundaria; sin embargo no se ha observado en sujetos normales.

F) Conducto principal

Las glándulas en sí pueden ser de color amarillo, y se visualizan como rayas a través de la placa tarsal en los jóvenes. Tienen un conducto principal en el borde del párpado y de 50 a 60 conductillos laterales que conducen a un acino simple o compuesto.

G) El tarso

La hiperemia tarsal se produce con una mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada y es un signo frecuente de inflamación palpebral.

H) Las secreciones

Con la edad, se produce una disminución significativa en la cantidad de secreciones, sin embargo la disminución no está generalmente acompañada por un aumento de la opacidad o la viscosidad de estas, lo que sugiere ser un marcador de enfermedad y el

resultado del taponamiento de los orificios típicos de las glándulas de Meibomio en la DGM.

Morfología del párpado (Biomicroscopía con lámpara de hendidura)

A) El borde del párpado

El engrosamiento del borde palpebral es una característica común de la enfermedad de las glándulas de Meibomio, pero es difícil de medir debido al contorno redondeado del margen anterior, midiéndose mejor desde el borde posterior de la línea de las pestañas.

En la DGM, la hiperqueratinización presenta un aspecto eccematoso en el margen cutáneo. Este hecho es frecuente en atópicos con eccema facial aunque también puede aparecer en personas no atópicas.

La irregularidad del borde del párpado deriva en la absorción de tejido, a menudo en la región de los orificios obliterados de las glándulas de Meibomio, pero puede producir distorsiones graves en la arquitectura del borde palpebral durante el proceso de cicatrización.

B) Unión mucocutánea

La ubicación de la unión mucocutánea y su morfología puede ser modificada en la DGM.

La unión mucocutánea se identifica mejor por su reflejo especular pues la unión puede desplazarse en los dos sentidos:

- Desplazamiento anterior: si se produce un desplazamiento anterior la unión se convierte en irregular en la DGM. La mucosa puede extenderse hacia delante de modo que los orificios parecen estar en el tejido mucoso.

- Desplazamiento posterior: si sucede, hay un movimiento posterior de la unión mucocutánea, con queratinización y metaplasia escamosa del borde posterior palpebral, extendiéndose hacia el tarso.

Los orificios de Meibomio pueden o no moverse con la unión mucocutánea, y determinará si el componente graso de la lágrima se entrega a la superficie de la película de lagrimal.

El desplazamiento posterior es más común que el desplazamiento anterior. La absorción de la mucosa, puede ocurrir sin el desplazamiento posterior de la unión mucocutánea de modo que la unión y los orificios se encuentran todavía a la misma distancia de la línea de las pestañas.

C) Los orificios

Los orificios glandulares presentan varias alteraciones en la DGM:

- Número: pueden ser duplicados o reducidos, congénitamente como parte de un síndrome o como una característica adquirida consecuencia de la DGM.
- "Capping": los orificios pueden estar cubiertos por una cúpula de grasa con una superficie dura, pero pueden ser atravesado por una aguja para liberar el aceite. Otro signo es la ulceración del orificio subyacente, aunque es poco común.
- "Pouting": una primera señal de la presencia de la DGM es la altura del orificio, que ya no está al ras con la superficie. El orificio de Meibomio puede estar dilatado y levemente sobre-elevado del margen. El pouting es un signo precoz de DGM.
- Desplazamiento posterior: este término se utiliza para describir el resultado de un proceso cicatricial que implica al margen posterior y puede estar asociada a una

cicatrización más extensa y cambios dentro de la membrana mucosa del tarso cerca de la mucosa marginal.

- Obliteración y/o estrechamiento: en este proceso, el punto del orificio puede no ser visible, siendo la aparición de estrechamiento acompañada por una expresividad ausente de lípidos y por la pérdida de definición de los puntos de los orificios. Todo ello es una característica que se observa con la edad y en la DGM temprana. Por otro lado la invasión vascular puede acompañar al proceso de pérdida de definición de los mismos.
- Los orificios opacos: son mucho más visibles en el margen palpebral que lo observado de forma normal. La cicatrización de la región de los orificios se puede producir con pérdida de tejido y depresión de la superficie.
- La exposición del conducto terminal de la glándula: en sus diversos grados, es una característica común de la DGM, que sugiere la presencia de un proceso cicatricial irreversible en la submucosa adyacente. El conducto que constituye el orificio en el margen palpebral gira sobre sí mismo antero-posteriormente de modo que se hace visible en la superficie del margen. Todos estos cambios pueden extenderse sobre el margen palpebral varios milímetros.
- La dilatación quística del conducto: la dilatación cistoide puede ser vista en cualquier lugar a lo largo del curso del conducto como una región oscura, redonda u ovoide a lo largo de todo el recorrido de la glándula de Meibomio en el tarso.
- Acinos: son susceptibles a las alteraciones relacionadas con la edad, como es la atrofia.
- Visibilidad: la ausencia congénita o la ausencia parcial están representadas por orificios deficientes, situación que puede ser observada y documentada con la

meibografía. También la ampliación o reducción en el tamaño de las glándulas puede ser expresadas como concreciones de tipo cálcicas.

- Las concreciones: pueden seguir la línea de la glándula de Meibomio y se cree que son depósitos de sales de cal dentro de los acinos.
- El chalazión: se producen con mayor frecuencia en la parte superior del párpado y más frecuente en adultos que jóvenes. Pueden ser únicos, múltiples o confluentes.
- Expresión de las secreciones: las características de las secreciones de las glándulas de Meibomio se evalúan indirectamente mediante la compresión del tarso a nivel local. Este procedimiento se puede realizar ejerciendo presión con un dedo y un algodón, o mediante una varilla de vidrio o con el dispositivo de expresión Korb, observándose en los márgenes normales una cúpula de aceite transparente sobre los orificios. La calidad de la secreción obtenida puede ser:
 - Limpia (es decir, normal).
 - Nublada: secreciones líquidas difusamente turbias.
 - Granular: por lo general secreción turbia que contienen partículas en suspensión, variando desde color blanco a amarillo y gris.
 - Espesa y semisólida: incluso con apariencia semejante a pasta de dientes. La expresión suele retrasarse o requiere una presión extra, y el material contiene células epiteliales queratinizadas.

Microscopía confocal

La microscopía de barrido confocal permite observar en vivo la morfología de la superficie ocular. Es una tecnología no invasiva, útil como herramienta de diagnóstico complementario para la evaluación de la histopatología de la superficie ocular. Incluye el examen de la conjuntiva bulbar, la conjuntiva palpebral y glándulas de Meibomio¹⁴⁷.

El tiempo de examen para cada párpado es de aproximadamente 5 minutos y para reducir la incomodidad del paciente al tacto se aplica una gota de anestésico tópico.

Función meibomiana

A) Meibografía

El tejido de la glándula de Meibomio puede ser visualizado por medio de la meibografía (**Figura 11**). Es una técnica utilizada en la observación y documentación de la morfología de las glándulas de Meibomio en vivo. Una luz blanca de un transiluminador es aplicada en el lado cutáneo del párpado evertido y permite la observación y documentación de los cambios morfológicos en las glándulas de Meibomio desde el lado conjuntival. Estos cambios morfológicos incluyen la pérdida de las glándulas y el acortamiento de las mismas, y se cuantifica mediante sistemas de puntuación.

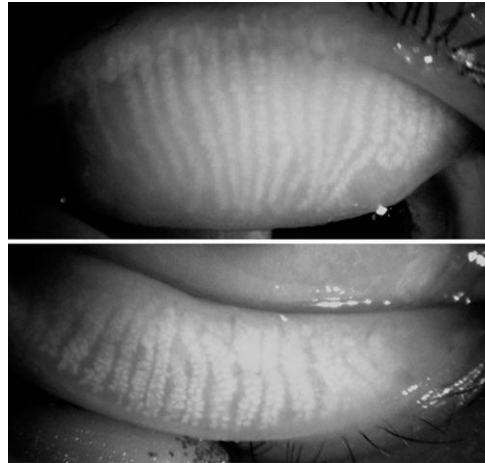


Figura 1: Meibografía de una mujer de 32 años de edad con glándulas de meibomio normales
(The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Diagnosis Subcommittee Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 March; 52(4): 2006-2049).

B) Meibometría

La meibometría fue reportada por Chew y col. en 1993¹⁴⁸ como un método de evaluación indirecto del nivel de estado estacionario de los lípidos de Meibomio en el borde del párpado. En este examen, los lípidos de Meibomio se capturan mediante una cinta de plástico, y luego, con ayuda de medios informáticos, se procesa la información.

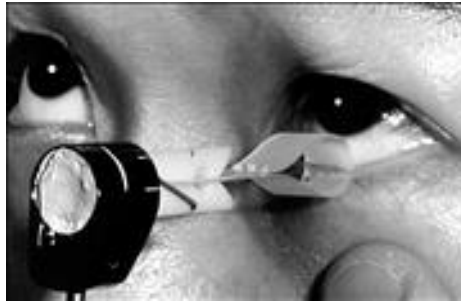


Figura 12: Meibometría

(Assessment of Meibomian Gland Function in Dry Eye Using Meibometry. Norihiko Yokoi y cols. *Arch Ophthalmol.* 1999; 116 (6): 723-729).

C) Interferometría

Esta técnica utiliza principios ópticos para visualizar la capa lipídica en la película lagrimal. Así los lípidos secretados por las glándulas de Meibomio, en el momento de apertura de los ojos, se extienden por la capa acuosa de la película lagrimal¹⁴⁹, donde es capturada la imagen de la misma.

Evaporación lagrimal

A) Evaporimetría

Es la medida de evaporación de la lágrima en la superficie ocular. La evaporación es reducida efectivamente por la barrera lipídica de la película lagrimal⁵¹.

B) Osmolaridad

La osmolaridad de una muestra se puede determinar tanto “in situ” como por muestreo, utilizando métodos que miden las propiedades coligativas de la lágrima. Estas propiedades, tales como la depresión del punto de congelación y presión de vapor,

dependen del número de partículas disueltas en una solución pero no son dependientes de la identidad de las partículas. La depresión del punto de congelación es en la actualidad el principio más aplicado en la medida de la osmolaridad^{150,151}.

Otra técnica utilizada para medir la osmolaridad lagrimal es la medición de la depresión del punto de congelación mediante el osmómetro Tear Avanzado (Advanced Instruments, Inc., Norwood, MA) y el osmómetro Otago (Otago Osmómetros Ltd, Dunedin, Nueva Zelanda). El valor de referencia de la osmolaridad lagrimal es de 315,6 mOsm/l.

Estabilidad de la Película lagrimal

El tiempo de ruptura de la película lagrimal (TBUT: tear break up-time)_es una prueba para el diagnóstico de ojo seco evaporativo, que es relevante en el diagnóstico de la DGM.

La inestabilidad de la película lagrimal es uno de los mecanismos básicos de ojo seco que puede ser considerado en algunos casos el evento inicial de la DGM⁶. Este parámetro depende de múltiples factores como es la situación de la capa lipídica de película lagrimal, que a su vez depende del buen funcionamiento de las glándulas de Meibomio⁷⁵. Se puede constatar^{7,16} que la cantidad y la calidad de los lípidos se correlacionan con la función de las glándulas de Meibomio y con el ojo seco.

Una medida de TBUT baja puede implicar una anomalía en la capa lipídica y la presencia de disfunción de las glándulas de Meibomio. Así TBUTs altos muestran una capa lipídica normal y adecuada.

Cuando el TBUT es bajo debe investigarse para corroborar el diagnóstico y considerar el tratamiento oportuno según cada caso.

El valor del TBUT en sujetos normales es mayor a 10. La sensibilidad y la especificidad de la prueba TBUT llega a alcanzar un porcentaje entre el 72% y el 62% respectivamente¹⁵².

Capa lipídica de la película lagrimal

Hasta el momento, no se ha adoptado ningún método uniforme de recogida de muestras de la capa lipídica de la película lagrimal. Las técnicas de recolección han incluido la expresión del meibum¹⁴⁹ que es obtenido mediante capilares o espátula y una vez obtenido, se realiza el análisis lipídico.

Los cambios en los lípidos dan como resultado alteración en la película lagrimal que pueden representar estados de enfermedad de la superficie ocular. Por todo ello se prevé que el análisis de lípidos comenzará a desempeñar un papel fundamental en la comprensión del proceso de la DGM.

Índices de secreción y volumen

A) Secreción lagrimal

- *Test de Schirmer*

La prueba de Schirmer es tradicionalmente una medida de la producción lagrimal y no puede ser una prueba directa de la DGM. Por otro lado esta prueba es útil en la diferenciación de la deficiencia acuosa en el ojo seco y el ojo seco evaporativo, y aunque la DGM puede ser un factor causal en el ojo seco evaporativo, la deficiencia acuosa pueden ocurrir simultáneamente en esta patología. En este sentido Arita y cols⁵⁰ encontraron una disminución en las puntuaciones de test de Schirmer I (sin anestesia) asociadas a la alteración de las glándulas de Meibomio.

- *Fluorofotometría / índice de aclaramiento de fluoresceína.*

La producción de lágrimas y el volumen de las mismas son evaluadas con fluorofotometría. Se han descrito diferentes métodos para ello, y en la mayoría de los estudios la desaparición de la fluoresceína de la película lagrimal se ha utilizado para grabar el desgarro lagrimal mediante la técnica de fluorofotometría¹⁵³ y así poder documentar el hecho.

B) Volumen lagrimal

- *Meniscometría*

Esta técnica proporciona una medida del menisco lagrimal: la altura, el radio, y el volumen. Existen múltiples formas de evaluación de los parámetros de ruptura del menisco como son: la medición de la altura, el radio, el ancho y el área transversal.

Así, se estima que del 75% al 90% del volumen total de la lágrima de la superficie ocular se mantienen en el desgarro del menisco¹⁵⁴. Entre estos parámetros, la altura es el procedimiento de evaluación más popular. Sin embargo dichos métodos requieren la instilación de fluoresceína para obtener visualización clara y esto puede provocar lagrimeo.

En la actualidad hay dos sistemas para realizar la meniscometría: uno fundado en la fotografía y otro en el uso de video¹⁵⁵.

Superficie ocular

A) Tinción de la superficie ocular

El daño de la superficie ocular puede ser cuantificado mediante inmunohistoquímica, citometría de flujo en la impresión, citología de muestras y por medición directa de

mediadores de la inflamación en la lágrima. Pero un modo sencillo de valorarlo es la tinción de la córnea y la conjuntiva mediante diferentes colorantes seleccionados, que permiten describir el daño de la superficie ocular y las enfermedades de la superficie como la DGM.

Las escalas que se utilizan en la actualidad son las siguientes:

- Esquema NEI/Industry: Se realiza la medición por tinción de fluoresceína o rosa de bengala a partir de tiras impregnadas donde se observa la tinción conjuntival y corneal. La clasificación analiza la forma de la tinción en córnea y zonas conjuntivales. Las calificaciones van de 0 a 3 por zona, incluyendo pasos de 0,5.
- Sistema de clasificación de Oxford.: En este sistema la córnea y la conjuntiva se clasifican de grado 0 a 5 por zona (**Figura 13**) según el daño de las células epiteliales. Para la medición se proyecta luz cobalto en la lámpara de hendidura previa instilación de fluoresceína al 2%, 1 gota, en el saco conjuntival¹⁵⁶.






	Grade	Verbal Descriptor
	0	Absent
	I	Minimal
	II	Mild
	III	Moderate
	IV	Marked
	V	Severe

Figura 13: Grado de estratificación de daño epitelial de la superficie ocular

(Oxford. Grading of Corneal and Conjunctival Staining in the Context of Other Dry Eye Tests. Cornea 2003; 22 640-650).

Inflamación: Marcadores biológicos

Las investigaciones actuales, tanto de la fisiopatología del ojo seco como de la disfunción de las glándulas de Meibomio, y su comprensión en el papel de las diferentes sustancias pro-inflamatorias en la misma, ha llevado a revolucionar y utilizar cada día más las diferentes técnicas para cuantificar esta fisiología. Algunas de estas técnicas son:

A) Citometría de flujo

Es una tecnología biofísica basada en la utilización de luz láser empleada en el recuento y clasificación de células según sus características morfológicas, presencia de biomarcadores e ingeniería de proteínas.

B) Biomarcadores

Los pacientes con ojo seco no poseen mucha cantidad de proteínas protectoras y tienen más marcadores pro-inflamatorios en comparación con los pacientes sin ojo seco.

Los altos niveles de estos, como la MMP 9, pueden conducir a un diagnóstico precoz del ojo seco, utilizando para esta medición diferentes pruebas como: el Detector InflammDry (Rapid PathogenScreeningInc, Sarasota, FL, EE.UU.) y el Sistema de MicroensayoTearScan (Advanced Diagnóstico Tear, Birmingham, AL, EE.UU.).

Con la técnica EyePrim (Tecnologías Opia , París, Francia) se adquieren células de la superficie ocular para la prueba biológica, permitiendo un muestreo rápido y sin dolor de las células de la conjuntiva para luego analizar los biomarcadores que caracterizan el ojo seco.

El ensayo de inmunoesferas múltiples es otro avance tecnológico con muestra de lágrima, donde se analizan los niveles elevados de citoquinas, interleuquina 17, interleuquina 6 y el factor de necrosis tumoral - alfa en los pacientes con ojo seco¹⁵⁵.

El estudio de biomarcadores permite y fomenta la evolución de los medicamentos que pueden ayudar a tratar la enfermedad del ojo seco. Sin embargo, aunque es prometedor su uso está limitado en la práctica clínica actual debido a los altos costes de los mismos.

Resumen Diagnóstico de DGM

A continuación se presenta la secuencia de las pruebas que se realizan en una clínica general para el diagnóstico de la enfermedad relacionada con la DGM en pacientes que presentan síntomas de la enfermedad en la superficie ocular¹⁷:

- 1) Entrega de un cuestionario de síntomas: se ha utilizado para este estudio el cuestionario de síntomas de ojo seco OSDI®.
- 2) Medición de la frecuencia de parpadeo y cálculo del intervalo inter-parpadeo: se determina contabilizando por el explorador mediante un cronómetro y con el paciente sentado mirando a un punto fijo.
- 3) Medida de altura de menisco lagrimal.
- 4) Test de osmolaridad.
- 5) Instilación de fluoresceína y medición del tiempo de ruptura lagrimal (TBUT). Con lámpara de hendidura y visualización mediante luz azul cobalto, tras instilación de fluoresceína sódica al 2 % y sin anestesia, se determina el tiempo transcurrido hasta el inicio de signos de ruptura del menisco lagrimal.
- 6) Graduación de la tinción corneal y conjuntival con fluoresceína: Escala de Oxford®.
- 7) Test de Schirmer tipo I.

Un resultado positivo (anormal) en las pruebas 1, 4, 5 y 6 revela una evidencia parcial de la presencia de ojo seco genérico, sin especificar si se trata de ojo seco por deficiencia acuosa o de ojo seco evaporativo. La evidencia de ojo seco por deficiencia acuosa se puede obtener mediante la medición del flujo lagrimal o a través de la evaluación del volumen acuoso en base a la altura del menisco lagrimal o prueba de Schirmer.

8) Cuantificación de características morfológicas del párpado, tanto macroscópica como microscópicamente.

9) Expresión: cuantificación de la liberación y calidad de la secreción lipídica.

10) Meibografía: cuantificación de la pérdida.

Si la prueba sugiere un diagnóstico de ojo seco genérico, y las pruebas de flujo y volumen lagrimal son normales, entonces se trata de ojo seco evaporativo y la cuantificación de la DGM indicará la contribución de las glándulas de Meibomio. Esta secuencia de pruebas también permite realizar un diagnóstico de la DGM sintomática.

3.10. Tratamiento de la DGM

El siguiente cuadro presenta un resumen para el manejo y tratamiento de la DGM según el Informe del Taller Internacional (**Figura 14**).

Fase	Descripción clínica	Tratamiento
Fase 1	Asintomático: Sin síntomas de malestar ocular, escozor o fotofobia. Signos clínicos de la DGM basados en la expresión glandular: Secreciones mínimamente alteradas: grado ≥ 2 - < 4 Expresión palpebral: 1 Sin tinción de la superficie ocular.	Informar al paciente acerca de la DGM, el posible impacto de la dieta y los efectos de los entornos del trabajo/hogar en la evaporación lagrimal y el posible efecto de secado de algunos medicamentos sistémicos. ± Considerar la higiene de los párpados, incluyendo el calentamiento/expresión como se describe más adelante.
Fase 2	Síntomas mínimos a leves: de malestar ocular, escozor o fotofobia. DGM mínima a leve. Manifestaciones en el borde del párpado. Secreciones levemente alteradas: grado ≥ 4 - < 8 Expresión palpebral: 1 Tinción de la superficie ocular limitada [DEWS 0-7; Oxford 0-3]	Recomendar al paciente mejorar la humedad ambiental; optimizar las condiciones de trabajo e incrementar el consumo de ácidos grasos Omega 3. [±] Establecer la higiene del párpado con el calentamiento de los párpados (mínimo 4 minutos una o dos veces al día), seguido de un masaje moderado y expresión de secreciones de GM [±] <i>Todo lo anterior, además de:</i> ± Lubricantes artificiales (para uso frecuente, preferentemente sin conservantes) ± Lubricante emoliente tópico o spray liposomal ± Azitromicina tópica ± Considerar los derivados de tetraciclina oral
Fase 3	Síntomas moderados: de malestar ocular, escozor o fotofobia con limitación de actividades DGM moderada. ↑ Manifestaciones en el borde del párpado (obstrucción, vascularización) Secreciones moderadamente alteradas: grado ≥ 8 - < 13 Expresión palpebral: 2 Tinción conjuntival y corneal periférica, media a moderada, a menudo inferior [DEWS 8-23; Oxford 4-10]	<i>Todo lo anterior, además de:</i> + Derivados de tetraciclina oral ± Pomada lubricante antes de dormir ± Terapia antiinflamatoria para ojo seco, según se indique
Fase 4	Síntomas marcados: de malestar ocular, escozor o fotofobia con limitación definitiva de actividades DGM grave. Signos clínicos ↑ Manifestaciones en el borde del párpado (pérdida, desplazamiento) Secreciones gravemente alteradas: grado ≥ 13 Expresión palpebral: 3 Tinción conjuntival y corneal incrementada, incluyendo tinción central [DEWS 24-33; Oxford 11-15] ↑ Signos de inflamación: por ej., hiperemia conjuntival moderada, flictenulas	<i>Todo lo anterior, además de:</i> + terapia antiinflamatoria para ojo seco
ENFERMEDAD PLUS	Se refiere a las condiciones específicas que se presentan en cualquier fase y que requieren tratamiento. Pueden ser la causa o consecuencia de la DGM, o concurrir de manera casual.	
	1. Enfermedad inflamatoria grave de la superficie ocular 2. Queratinización mucosa 3. Queratitis flictenular 4. Triquiasis (ej. en la conjuntivitis cicatricial, penfigoide cicatricial ocular) 5. Chalazión 6. Blefaritis anterior 7. Blefaritis anterior relacionada con Demodex, con caspa cilíndrica	1. Ligeros pulsos de esteroides, como se indique 2. Lentes de contacto terapéuticos /esclerales 3. Terapia de esteroides 4. Depilación, crioterapia 5. Inyección intralesional de esteroides o cirugía 6. Antibiótico tópico o antibiótico/esteroides 7. Limpieza con aceite de árbol de té

Figura 14: Manejo y terapia de la Disfunción de las Glándulas de Meibomio
(Informe del Taller Internacional sobre la Disfunción de las Glándulas de Meibomio. IOVS, Special Issue 2011, Vol 52 Nro4).

Las lágrimas artificiales en el tratamiento de la DGM

Comprender el papel de las lágrimas artificiales en el tratamiento de la DGM requiere una breve discusión de los mecanismos fisiopatológicos en el ojo seco por deficiencia acuosa, aunque la deficiencia acuosa no es un mecanismo fisiopatológico en la DGM, sino una enfermedad concomitante en muchos pacientes con DGM.

Aunque según las publicaciones se estima que la incidencia de ojo seco evaporativo varían entre 50% y 75% de acuerdo al tipo de encuesta realizada, es probable que la coincidencia entre la baja producción lagrimal acuosa y la DGM sea incluso mayor¹⁵⁷.

El ojo seco se ha diagnosticado en muchos de los pacientes con DGM por síntomas y/o pruebas clínicas de rutina, sin tener en cuenta las características de la DGM. Esto es debido a que los síntomas de la deficiencia acuosa en el ojo seco son muy difíciles de diferenciar de los de la DGM vinculada con el ojo seco evaporativo. La razón de este hecho es que una mayor evaporación lagrimal y una reducción de su producción (volumen) aumentan la osmolaridad^{75,76}.

La suplementación de la película lagrimal se puede abordar como la "vía final común" que media en la gama de enfermedades de la superficie ocular, incluyendo la evaporación del ojo seco (con o sin DGM) y la deficiencia acuosa.

El aumento del volumen lagrimal reduce la hiperosmolaridad y la fricción entre la conjuntiva tarsal, específicamente en el epitelio corneal, mejorando la difusión de los lípidos en la película lagrimal¹⁵⁸.

Además, el uso de lágrima artificial (LA) limpia la superficie ocular de toxinas, residuos y puede diluir la concentración inflamatoria de citoquinas y de otras moléculas pro-inflamatorias que han sido encontradas en la lágrima¹⁵⁹. Muchos ensayos clínicos aplican

este mismo razonamiento para el tratamiento de la DGM, recomendando el uso crónico de LA.

La selección de una LA debe valorar el papel de los conservantes, de la viscosidad y de los suplementos de aceite a la película lagrimal. El papel de los conservantes en la toxicidad de la superficie ocular ha recibido una creciente atención en las últimas décadas¹⁶⁰, por lo que a la hora de elegir una lágrima artificial para uso crónico es fundamental valorar este aspecto.

Limpieza del borde palpebral y aplicación de calor

La higiene de los párpados es considerado el pilar del tratamiento clínico de la DGM. Consta de dos componentes: a) aplicación del calor, y b) masaje mecánico de los párpados.

- El calentamiento del párpado

La aplicación de calor, ya sea con humedad o sin ella, es de gran valor en el tratamiento de la DGM¹⁶¹. El calentamiento se realiza mediante compresas calientes (por ejemplo, toallas y bolsas de arroz caliente), emisión de infrarrojos o de aire caliente, o mediante la utilización de una mascarilla individual, que genera calor (39°C) durante aproximadamente 10 minutos.

- Masaje palpebral

El masaje palpebral es recomendado junto con el calentamiento del margen en la DGM. Romero y cols.¹⁶² reflejaron en un estudio no aleatorizado, prospectivo y no controlado que la higiene palpebral con una solución salina caliente y el uso de lubricantes sin conservantes mejora significativamente el tiempo de ruptura lagrimal y alivian los síntomas en pacientes con DGM.

El mecanismo del masaje consiste en la realización de una tracción en el canto externo para inmovilizar los párpados superiores e inferiores, seguido por una compresión en los párpados hacia abajo o hacia arriba levemente con el dedo.

La expresión física de las glándulas de Meibomio para uso terapéutico es un procedimiento que se realiza en el consultorio¹⁶³, y puede ser complementada por el paciente con la realización de la auto-expresión y el masaje en casa.

Se recomienda que el tratamiento con la expresión física se continúe hasta que la disfunción haya resuelto.

Uso de antibióticos en el tratamiento de la DGM

Una vez analizado que las bacterias juegan un papel incierto en la fisiopatología de la DGM, ninguna evidencia sugiere que la infección bacteriana es el proceso primario fisiopatológico en la DGM. La mera demostración de la presencia de bacterias en el borde palpebral de los pacientes con DGM no implica causalidad. Por el contrario, en pacientes con blefaritis se demostró que la misma estaba asociada a una colonización excesiva de los párpados⁷¹ por *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* y *Propionibacterium acnés*. La subsiguiente liberación de productos tóxicos bacterianos, como las lipasas, o la producción secundaria de citoquinas pro-inflamatorias por parte de las bacterias, causa daño sobre la superficie ocular.

En teoría, para que un agente antibiótico sea beneficioso en la DGM, este debe ser eficaz contra los patógenos más probables presentes en esta condición. Los antibióticos que se deben utilizar en estos casos son:

- *Bacitracina*

Este antibiótico es una proteína disulfuroisomerasa que interfiere con la síntesis de la pared celular bacteriana. Se utiliza principalmente como un agente de aplicación tópica, y puede ser altamente nefrotóxico en uso sistémico. Tiene una pobre solubilidad acuosa y su uso se limita principalmente a las formulaciones de ungüento.

La bacitracina tiene un espectro de actividad similar a la de la penicilina y es utilizada en la blefaritis anterior¹⁶⁴.

- *Ácido fusídico*

El ácido fusídico es un antibiótico tópico es eficaz frente a microorganismos gram positivos. Su uso clínico se inicia en el año 1962. Inhibe la síntesis de proteínas mediante el bloqueo del aminoacil-sRNA.

Aunque no se utiliza usualmente para tratar la blefaritis, la investigación indica que este medicamento puede ser eficaz para los pacientes con blefaritis y rosácea asociada. Seal y cols.¹⁶⁵ utilizaron ácido fusídico al 1%, demostrando una mejoría notable en los síntomas en alrededor del 75% de los pacientes con blefaritis y rosácea. El tratamiento fue mucho menos exitoso en los pacientes que tenían blefaritis sin rosácea.

- *Metronidazol*

Fue aprobado por la Food and Drug Administration de U.S.A (FDA) como preparado dermatológico al 1% para el tratamiento de la rosácea.

Barnhorst y cols.¹⁶⁶ demostraron en un estudio de 10 pacientes con rosácea ocular que la higiene de los párpados, combinado con metronidazol tópico en forma de gel y aplicado al margen palpebral durante 12 semanas, demostró mayor eficacia que la higiene

de los párpados sola, sin observar efectos adversos derivados del uso de este antibiótico.

- *Fluoroquinolonas*

La disponibilidad de las fluoroquinolonas tópicas ha influido en los hábitos de prescripción en una amplia gama de infecciones oculares¹⁶⁷. Estas drogas tienen un mínimo de toxicidad en la superficie ocular y proporcionan una excelente cobertura de microorganismos gram positivos y gram negativos. Se han convertido en el tratamiento antibiótico de elección en las infecciones de la córnea.

- *Macrólidos*

Son derivados de los actinomicetos (bacterias del suelo) o derivados semisintéticos de los mismos.

La eritromicina y otros antibióticos macrólidos inhiben la síntesis de proteínas en la unión de la molécula rRNA 23S del ribosoma bacteriano, bloqueando la salida de la cadena peptídica, bloqueando así el sistema del microorganismo.

La utilización frecuente y extensiva de la eritromicina, puede provocar la resistencia de los microorganismos gram positivos.

Los antibióticos macrólidos ejercen efectos inmunomoduladores y anti-inflamatorios¹⁶⁸.

- *Tetraciclinas y derivados*

Son antibióticos bacteriostáticos desarrollados en 1948 y propuestos para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas del acné rosáceo en 1966¹⁶⁹.

En la DGM se utilizan principalmente por su efecto antiinflamatorio y para la regulación de las propiedades de los lípidos. Se utiliza en dosis sistémicas para el tratamiento de la DGM y de la rosácea¹⁷⁰.

El efecto antimicrobiano de los derivados de la tetraciclina en los bordes palpebrales es limitado, exceptuando la minociclina, que reduce la población de la flora palpebral en pacientes con rosácea, al suministrar una dosis de 100 mg ¹⁷¹. Este hallazgo puede reflejar diferencias en el perfil lipofílico y por tanto en la farmacocinética. La oxitetraciclina y la tetraciclina son poco lipofílicas, mientras que la doxiciclina y, en un grado mayor, la minociclina son lipofílicas.

En el estudio de Hoeprich y cols¹⁷² la concentración de oxitetraciclina, tetraciclina, minociclina y doxiciclina, se midió en las lágrimas después de 5 días de tratamiento diario por vía oral, y aunque la la oxitetraciclina y la tetraciclina no alcanzaron los niveles antimicrobianos en las lágrimas a dosis estándar, la minociclina sí lo hizo en una dosis de 100 mg /día. Los autores concluyen que la doxiciclina y la minociclina son clínicamente eficaces en dosis más bajas que la tetraciclina o la oxitetraciclina. La conclusión indica que la lipofilia facilita la entrada de la doxiciclina y la minociclina en las estructuras oculares y tejidos palpebrales, incluyendo el de las glándulas de Meibomio.

Por otro lado, se han reportado evidencias de que las tetraciclinas, en el tratamiento de la DGM, suprimen la producción de lipasa por la flora microbiana, así como la liberación de sustancias pro-inflamatorias, ácidos grasos libres y diglicéridos en el margen palpebral y la superficie ocular¹⁷³. Las citoquinas como IL-1alfa y la IL-1beta han sido encontradas, en niveles elevados, en las lágrimas de los pacientes con DGM ^{174,175}.

La mayoría de los estudios suministran las tetraciclinas por vía oral, en dosis consideradas sub-antimicrobianas, que oscilan entre 250 mg de una a cuatro veces al día (tetraciclina y oxitetraciclina) y 50 a 100 mg una vez o dos veces al día (doxiciclina y minociclina). Finalmente cabe señalar que una dosis de doxiciclina sub-antimicrobiana de 40 mg al día suele ser elegida por sus propiedades antiinflamatorias y se utiliza habitualmente en el tratamiento de la rosácea¹⁷⁶.

Uso de esteroides

Existe cierta controversia con respecto al papel de los corticoides tópicos en el tratamiento de la DGM, dependiendo si ésta presenta o no inflamación.

En la inflamación crónica puede parecer que su aplicación es evidente, pero también lo son las posibles complicaciones del tratamiento a largo plazo con corticosteroides, como puede ser el riesgo potencial de cataratas y glaucoma cortisónico. Por otro lado es más fácil definir el papel de los corticosteroides tópicos en los brotes agudos de inflamación o para manejar las complicaciones inflamatorias de la DGM (inyección intralesional de los corticosteroides en el chalazión, o aplicación tópica para el tratamiento de la queratitis por hipersensibilidad marginal asociada a la DGM).

Aunque hasta ahora no se han encontrado estudios publicados sobre la cuantificación de los riesgos de dicha terapia en pacientes con DGM, en 2006¹⁷⁷ una investigación encontró evidencias sobre el riesgo de su uso como terapia crónica para la blefaritis.

El tratamiento tópico no esteroideo antiinflamatorio (AINE) no se incluye en un tratamiento a largo plazo debido a la frecuencia del desarrollo de epiteliopatía corneal¹⁷⁸.

Inhibidores de la calcineurina y ciclosporina

Los ahorradores de esteroides se utilizan comúnmente para controlar enfermedades crónicas inflamatorias oculares. Los inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina, se utilizan en el tratamiento de muchas de las enfermedades inflamatorias oculares (uveítis, queratoconjuntivitis atópica, queratoconjuntivitis vernal). La ciclosporina tópica fue aprobada en E.E.U.U por la FDA para aumentar la producción lagrimal en pacientes con ojo seco y actividad inflamatoria. Así, varios estudios realizados en pequeños grupos

de pacientes proporcionan apoyo para el tratamiento de la DGM en conjunción con la rosácea y/o deficiencia acuosa en el ojo seco con ciclosporina¹⁷⁹⁻¹⁸⁰.

Perry y cols.¹⁸¹ demostraron una mejoría significativa a los 3 meses de utilización de la ciclosporina en el borde palpebral. Sin embargo continuó el enrojecimiento, las inclusiones de las glándulas de Meibomio y las telangiectasias en pacientes con DGM, además de no haber podido demostrarse una mejoría significativa en el test de Schirmer aunque los resultados fueron moderados. Las limitaciones de este estudio fueron el pequeño tamaño muestral y la considerable tasa de abandono (26/33 al completar el estudio).

Un estudio adicional con ciclosporina fue completado por Rubin y Rao¹⁸². En éste, la ciclosporina tópica se comparó con la tobramicina y la dexametasona tópica en 30 pacientes con blefaritis posterior. La calidad de las secreciones de las glándulas de Meibomio mejoró durante el transcurso de la investigación, donde el grupo de la ciclosporina mostró los mejores resultados.

Hormonas sexuales.

En un estudio¹⁸³ se demuestra el efecto beneficioso que ejerce una preparación tópica de andrógeno en la DGM, ya que se ha observado que en ésta existe una disfunción de los receptores de estas hormonas, asociándose con marcadas alteraciones clínicas^{184,185}.

Diquafosol

Este novedoso tratamiento, disponible actualmente en Japón (Diquafosol al 3%. Diquas; SantenPharmaceuticals, Osaka, Japan) en formato de colirio, es un tratamiento que podría ser una alternativa en las molestias producidas en la DGM¹⁸⁶. El

Diquafosoltretrasódico es un agonista de los receptores **(Figura 15)** purinérgicos P2Y2, potentes secretagogos de mucina MUC5AC, que activa los receptores P2Y2 en la superficie ocular, lo que lleva a la rehidratación a través de la activación del mecanismo de bomba de fluido de las glándulas lagrimales accesorias en la superficie ocular¹⁸⁷.

Sin embargo son precisos estudios a largo plazo para valorar tanto su eficacia como los posibles efectos adversos.

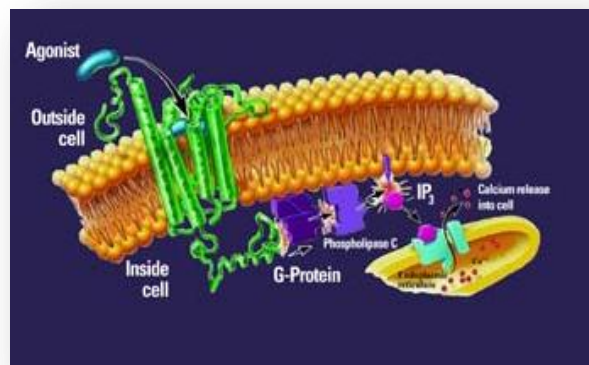


Figura 15: Mecanismo de acción del Diquafosol (Kamiya et al. Eye (Lond). 2012; 26:1363–1368).

4. ACIDOS GRASOS

El ácido graso es una biomolécula de la familia de los lípidos formada por una larga cadena hidrocarbonada lineal, de diferente longitud o número de átomos de carbono y en cuyo extremo hay un grupo carboxilo (**Figura 16**).

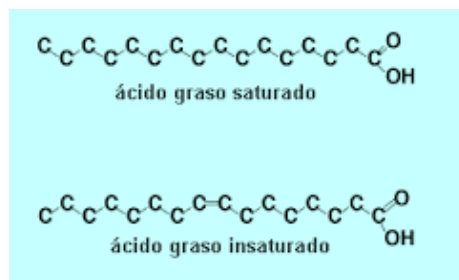


Figura 16: Molécula de ácidos grasos saturados e insaturados (Devlin, T 2004. Bioquímica).

Los átomos de carbono se unen entre sí por medios de una enlace covalente simple o doble. En el extremo final de la molécula, donde un átomo de carbono queda libre, el espacio es ocupado por átomos de hidrógeno y oxígeno, formando un grupo carboxilo en un extremo distal de la misma, y en el otro formando un grupo hidroxilo.

El grupo carboxilo tiene carácter ácido y el grupo hidroxilo tiene carácter básico. En general se puede formular un ácido graso genérico como R-COOH, donde R es la cadena hidrocarbonada que identifica al ácido en particular. Los ácidos grasos forman parte de los fosfolípidos y glucolípidos, que son moléculas que constituyen la bicapa lipídica de todas las membranas celulares; de ahí la importancia de los mismos.

En los mamíferos, incluido el ser humano, la mayoría de los ácidos grasos se encuentran en forma de triglicéridos, moléculas donde los extremos carboxílicos de tres ácidos grasos se esterifican con cada uno de los grupos hidroxilos (-OH) del glicerol (glicerina).

Los ácidos grasos en forma de triglicéridos se almacenan en el tejido adiposo del ser humano¹⁸⁸, dónde son almacenados para su disponibilidad en caso de carencias.

Clasificación de los ácidos grasos

A) Ácidos grasos saturados: sin dobles enlaces entre carbonos y que tienden a formar cadenas extendidas y ser sólidos a temperatura ambiente, excepto los de cadena corta.

- Cadena corta (volátiles)

Ácido butírico (ácido butanoico)

Ácido isobutírico (ácido 2-metilpropionico)

Ácido valérico (ácido pentanoico)

Ácido isovalérico (ácido 3-metilbutanoico)

- Cadena larga

Ácido mirístico, 14:0 (ácido tetradecanoico)

Ácido palmítico, 16:0 (ácido hexadecanoico)

Ácido esteárico, 18:0 (ácido octadecanoico)

B) Ácidos grasos insaturados: con dobles enlaces entre carbonos, suelen ser líquidos a temperatura ambiente.

- Ácidos grasos monoinsaturados: insaturados con un solo doble enlace.

Ácido oleico, 18:1 (9) (ácido cis-9-octadecenoico).

- Ácidos grasos poliinsaturados: insaturados con varios dobles enlaces.

Ácido linoleico, 18:2(9,12) (ácido cis, cis-9,12-octadecadienoico)

Ácido linolénico, 18:3(9,12,15) (ácido cis-9,12,15-octadecatrienoico)

Ácido araquidónico, 20:4(5,8,11,14) (ácido cis-5,8,11,14-eicosatetraenoico)

Los ácidos grasos esenciales son ácidos poliinsaturados que el organismo no puede sintetizar, por lo que deben obtenerse por medio de la dieta, y son:

Ácido linoleico: Ácido graso Omega-6

Ácido linolénico: Ácido graso Omega-3

Ácido araquidónico

Papel biológico de los ácidos grasos

A) Función energética

Los ácidos grasos son moléculas muy energéticas y necesarias en todos los procesos celulares en presencia de oxígeno. Por su contenido en hidrógenos pueden oxidarse en mayor medida que los glúcidos u otros compuestos orgánicos que no están reducidos.

B) Función estructural

Son componentes fundamentales de los fosfolípidos y esfingolípidos, y forman la bicapa lipídica de las membranas de todas las células del organismo.

C) Función reguladora

Algunos ácidos grasos son precursores de las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, moléculas con una gran actividad biológica y que intervienen en la regulación y control de numerosos procesos vitales como la respuesta inflamatoria, la

regulación de la temperatura corporal, procesos de coagulación sanguínea, contracción del músculo liso, etc¹⁸⁸.

Ácidos grasos omega-3

Los ácidos omega-3 (ácido alfa-linolénico, ácido eicosapentanoico o EPA y ácido docohexanoico o DHA) son ácidos grasos esenciales, no pueden ser sintetizados por el organismo y deben ser aportados necesariamente con la dieta (**Figura 17**).

La mayoría de los ácidos omega-3 provienen de los pescados azules y de los mamíferos marinos, aunque el ácido linolénico está presente en muchos aceites vegetales y frutos secos.

En los últimos años los ácidos grasos omega-3 han adquirido notoriedad por haberse comprobado la necesidad de un aporte adecuado de los mismos para mantener un estado de salud normal.

El ácido alfa-linolénico es un ácido graso de 18 átomos de carbono y 3 dobles enlaces, el ácido eicosapentanoico (EPA) es un ácido graso de 20 átomos de carbono y 5 dobles enlaces, y el ácido docohexanoico (DHA) tiene 22 átomos de carbono y 6 dobles enlaces. Reciben el nombre de omega-3 por la ubicación del doble enlace de carbono en la molécula partiendo desde el extremo carboxilo de la misma.

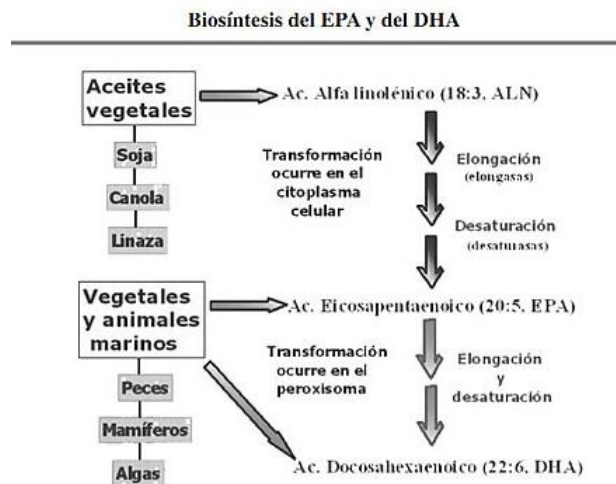


Figura 17: Síntesis de EPA y DHA por medio de la ingesta diaria
(web: Metabolismo de los Lípidos: www.dc436.4shared.com).

Mecanismo de acción de los ácidos grasos omega-3

- Papel antiinflamatorio de los ácidos grasos omega-3

El DHA inhibe la translocación del factor nuclear derivado del estrés oxidativo cuando hay un entorno oxidante y proinflamatorio. Con la presencia del factor de necrosis tumoral alfa (NTF-alfa) o de la IL1 se activa el receptor transmembrana y se produce la fosforilación de la una proteinquinasa. El resultado es el descenso del factor nuclear hacia el núcleo celular donde se inicia la síntesis de nuevas citoquinas (proteínas IL-6, IL-8, IL-10), la síntesis de moléculas de adhesión intercelular (ICAM) y endotelial, angiopoyetina 2 y metaloproteinasa. Todo ello hace que se amplifique la respuesta inflamatoria y que se potencie la neoangiogénesis tisular^{189,190}.

Los ácidos grasos omega-3 compiten con el ácido araquidónico en las vías metabólicas de la ciclooxigenasa (COX) y la lipooxigenasa. Por lo tanto, estos ácidos reducen los

eicosanoides inflamatorios (**Figura 18**) y protrombóticos (como las prostaglandinas E2 y E3 y el tromboxano A2) y reducen el leucotrieno LB4.

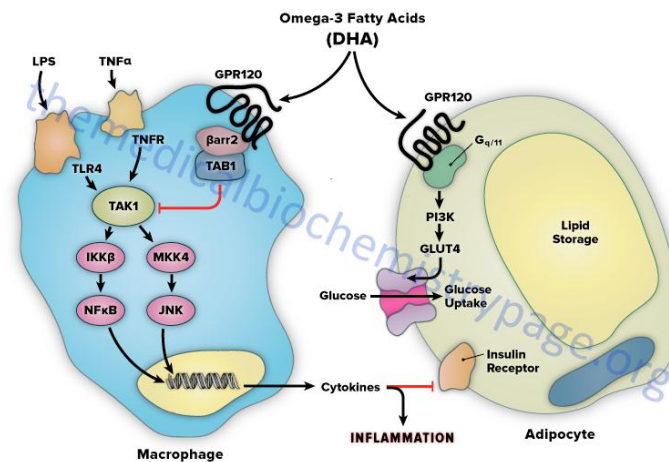


Figura 18: Proceso inflamatorio en células y receptores de DHA
(D'Aquisto F et al. Molecular Interventions 2002; 2(1):22-35).

El ácido eicosapentanoico (EPA) disminuye la viscosidad de la sangre y aumenta la capacidad de deformación de los glóbulos rojos. También reduce la agregación plaquetaria aunque no afecta a los factores de la coagulación, a las concentraciones de fibrinógeno, ni al inhibidor del activador del plasminógeno ni a su actividad (tPAI) (**Figura 19**).

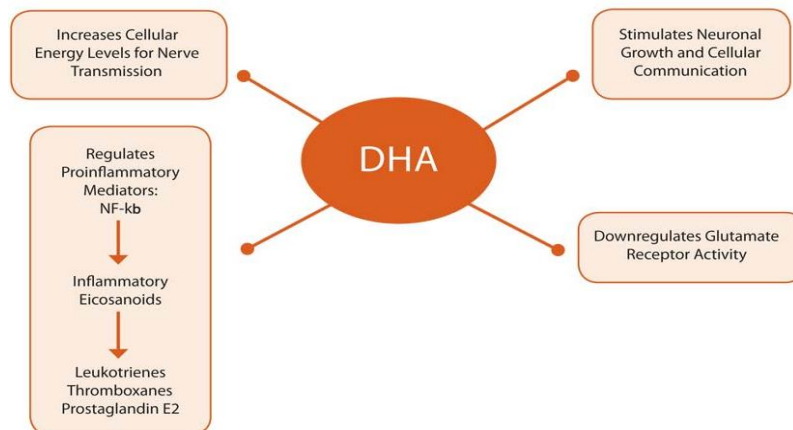


Figura 19: Actuación del DHA en procesos biológicos

(Weiquin C et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005 November; 46(11): 4342-4347).

En cuanto a la actividad de los ácidos grasos omega-3 y su relación con los lípidos orgánicos, se observa que en sujetos con una hipercolesterolemia moderada el ácido eicosapentanoico EPA reduce las concentraciones séricas de triglicéridos y aumenta las concentraciones de glucosa y de insulina en ayunas, sin afectar las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol total.

El EPA puede elevar las concentraciones de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) hasta en un 12% y por otro lado reducir la actividad celular del linfocito NK (Natural Killer), lo cual podría ayudar a evitar los rechazos después del trasplante de médula ósea o de otros órganos^{191,192}.

De la observación del mecanismo de acción del ácido graso omega-3 y omega-6 en la siguiente figura se puede deducir por qué los ácidos grasos Omega 6 no son utilizados en patologías donde la inflamación está presente (**Figura 20**).

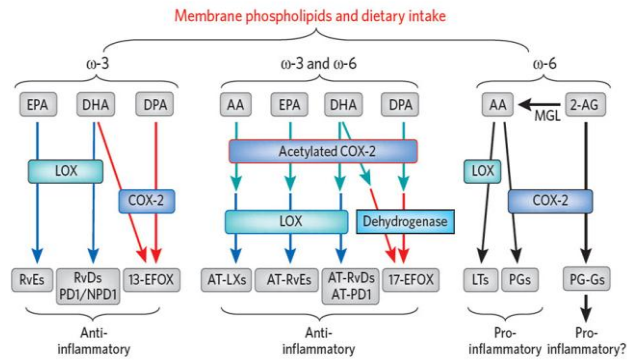


Figura 20: Fase de resolución del proceso de inflamación con ácidos omega-3 y omega- 6

(Serhan CN. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *AnnuRevImmunol.* 2007; 25:101–37).

Importancia del Ácido Docosaheptaenoico (DHA) en el ser humano y dosis recomendadas

La Agencia Europea de la Salud Alimentaria (EFSA) reconoce los efectos saludables del DHA en el mantenimiento de la salud ocular, en el desarrollo neuronal neonatal, y también en la salud general, por la reducción de factores de riesgos cardiovasculares.

La EFSA concluye de la siguiente manera en uno de sus apartados: “El DHA contribuye al normal funcionamiento de la visión. Deberá informarse al consumidor de que estos efectos beneficiosos se obtienen con una ingesta diaria mínima de 250 mg de DHA (Reglamento UE 432/2012; 16 de mayo 2012).”

La FDA ha establecido como 3000 mg (3 gr) al día la dosis máxima de consumo de ácidos grasos DHA y EPA juntos, sin establecer dosis máximas de cada uno de los mismos por separado.

Las dosis superiores a 3000 mg/día deben ser supervisadas por un profesional de la salud, pues podrían ocasionar sangrados esporádicos, ya que el EPA actúa en la vía de la lipooxigenasa inhibiendo a los tromboxanos.

La ingesta de DHA en dosis recomendadas es necesaria para el correcto desarrollo de algunas funciones oculares y el control de procesos patológicos relacionados:

- Desarrollo visual en recién nacidos

El DHA parece ser un factor nutricional importante en el desarrollo del tejido ocular y los tejidos neuronales asociados¹⁹³. Los ácidos grasos esenciales de cadena larga, en especial el DHA, se encuentran en la capa fosfolipídica de las membranas neuronales y retinianas; se cree que desempeñan una función en la maduración de la corteza retiniana y visual¹⁹⁴.

- Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE)

En el estudio AREDS (AgeRelatedEyeDiseaseStudy) II, sobre 4000 pacientes con DMAE incipiente, y supervisado por la Academia Americana de Oftalmología, se valoró la importancia del DHA y la luteína ¹⁹⁵, observando en sus resultados comparados con placebo la disminución de evolución de la DMAE incipiente a avanzada y el menor deterioro de la agudeza visual en pacientes suplementados.

- La superficie ocular

Los PUFAs actúan como precursores en la síntesis de lípidos de compuestos oxigenados. La oxigenación del ácido araquidónico produce eicosanoides inflamatorios como tromboxanos, prostaglandinas y leucotrienos, y estos derivados proinflamatorios inducen dolor, vasodilatación y son los responsables del reclutamiento de leucocitos que mantienen activo el mecanismo de la inflamación.

La modificación de la dieta o la administración de suplementos podrían tener un efecto beneficioso si el balance se pudiera inclinar hacia la síntesis de los mediadores antiinflamatorios, por ejemplo, convertirlas en lipoxinas antiinflamatorias implicadas en la reparación de la córnea después de una lesión¹⁹⁶.

Una dieta alta en ácidos grasos omega-3 (ácido alfa linolénico, EPA y DHA) puede reducir la producción de derivados del ácido araquidónico por la inhibición competitiva de la vía de la ciclooxigenasa, aumentando así el metabolismo de la serie de la prostaglandina E3 y disminuyendo la inflamación²⁰².

Los suplementos dietéticos de DHA reducen el aumento de los niveles de PGE1 y PGE2, como sucedió en un modelo de ojo seco en ratones, inducidos con escopolamina en la glándula lagrimal¹⁹⁸.

Otra investigación realizada en un modelo de ojo seco en ratón confirmó, que la administración tópica de ácido alfa linolénico resultaba en una disminución significativa de la tinción corneal con fluoresceína asociándose con una disminución en el número de células CD11b +, y de la expresión de la interleuquina alfa y del factor de necrosis tumoral alfa en la superficie ocular¹⁹⁹.

- Resolvinas y Protectinas

Las Resolvinas y Protectinas son moléculas que derivan del DHA y el EPA (**Figura 21**).

Se han estudiado los mecanismos intrínsecos de las mismas en el control de la inflamación, considerándolas controladoras, programadoras e implicadas estrechamente en la resolución de los procesos inflamatorios, por lo que son cruciales en la regulación del mismo.

Recientemente se han identificado cuatro nuevas familias de moléculas derivadas del DHA y EPA con el uso del análisis de la lipidómica:

- Lipoxinas: sintetizadas a partir de ácido araquidónico.
- Resolvinas y Protectinas: derivados de ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA).
- Maresinas.

Estas moléculas endógenas, actuando en grupo, son potentes mediadores locales de la inflamación, limitan la permanencia a los leucocitos polimorfonucleares (PMN) y aceleran a los macrófagos para finalizar el proceso de la inflamación evitando la actividad inmunosupresora²⁰⁰.

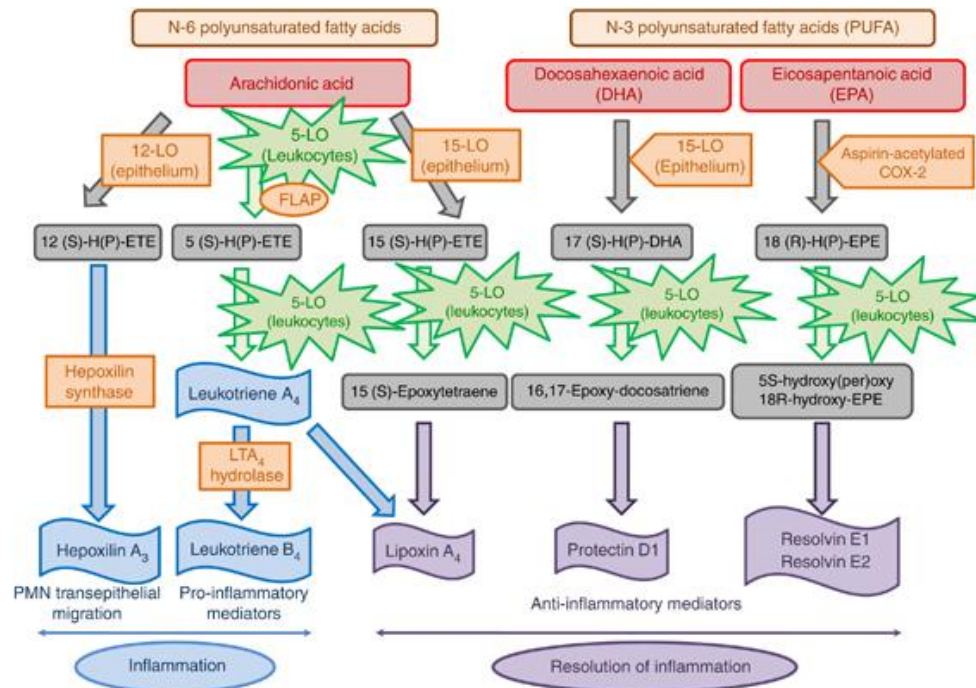


Figura 21: Relación entre las resolvinas, protectinas, lipoxinas y los PUFAs con la resolución de la inflamación

(Bazan et al. Docosahexaenoic acid, protectins and dry eye. *Current OpinClin Metabolic Care* 2011; March 14(2):132-137).

Teniendo en cuenta el efecto positivo de EPA y DHA en el ojo seco, es lógico pensar que una parte importante de su efecto tiene que ver con la resolución de la inflamación promovida por algunos de sus productos.

La síntesis de Resolvinas y Protectinas a partir de EPA y DHA es realizado por las lipoxigenasas. Las células epiteliales corneales humanas expresan 15-lipoxigenasa que

convierte el DHA en neuroprotectina D1 (NPD1), un mediador de lípidos que ha demostrado tener actividad neuroprotectora y antiapoptótica²⁰¹.

- Proceso de reparación local

El daño de los nervios sensoriales de la córnea, por procesos externos o internos de la superficie ocular, interrumpen el arco reflejo corneal (mecanismo protector). Esto lleva a disminuir la función lagrimal y el mecanismo que permite difundir la lágrima de manera uniforme en la superficie ocular, con lo que la producción lagrimal disminuye y también la sensibilidad, induciendo al ojo seco y sus consecuencias.

Sin embargo este no es el único mecanismo que afecta a la superficie ocular, ya que después de un daño sobre los nervios corneales, los queratocitos y las células epiteliales de la córnea son fundamentales para mantener el trofismo celular²⁰², y su falta de integridad podrían derivar en una queratitis neurotrófica.

Hay factores de crecimiento que promueven la regeneración de los nervios, como el factor de crecimiento nervioso (NGF). Por otro lado las córneas tratadas con NGF después de la cirugía LASIK experimentan un mayor grado de sensibilidad²⁰³. En un modelo de conejo de PRK (queratectomía fotorrefractiva) se comprobó que el tratamiento con una combinación de NGF y DHA estimulaba la regeneración nerviosa y la proliferación epitelial de la córnea²⁰⁴. Por tanto se postula que este mecanismo de acción del DHA, y su derivado el NPD1, tiene propiedades antiinflamatorias y antiapoptóticas potentes.

Actualmente se pueden considerar varios factores de crecimiento que activan la síntesis de NPD1, como el factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF) que se ha comprobado que es 10 veces más potente que el NGF^{204,205}.

5. CALIDAD DE VIDA EN LAS ALTERACIONES CRÓNICAS.

La Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) es un parámetro destacado en la medición de resultados en salud. Es un concepto difícil de medir realizándose, frecuentemente, a través de cuestionarios.

El Cuestionario de Salud SF-36®²⁰⁶ es uno de los instrumentos más utilizados, validados y traducidos en el campo de la medición de la CVRS, y nos permite obtener información sobre la enfermedad y su impacto en la calidad de vida del paciente de una forma estandarizada, comparativa y objetiva.

El cuestionario de salud SF-36 es un instrumento genérico de medición de CVRS que consta de 36 preguntas y fue diseñado por Ware y cols.²⁰⁷ a principios de los noventa. Proporciona un perfil del estado de salud y es aplicable tanto a pacientes como a población sana.

Cubre 8 dimensiones que representan los conceptos de salud y aspectos relacionados con la enfermedad y su tratamiento.

Las dimensiones evaluadas son: funcionamiento físico, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, funcionamiento social, rol emocional y salud mental del paciente.

Las puntuaciones de las 8 dimensiones del SF-36 están ordenadas de forma que a mayor valor, mejor es el estado de salud.

Para cada dimensión los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala con un rango de 0 (el peor estado de salud) a 100 (el mejor estado de salud). Además, el cuestionario permite el cálculo de dos puntuaciones resumen: la física y la mental, mediante la suma ponderada de las puntuaciones de las ocho dimensiones principales.

El SF-36 está dirigido a personas de 14 o más años de edad y preferentemente debe ser auto-administrado , aunque también es aceptable la entrevista personal o telefónica²⁰⁸.

Existen otros cuestionarios, pero su uso parece desaconsejado para valorar la calidad de vida en ojo seco²¹⁰. En la actual literatura aún no se han reportado cuestionarios empleados en la DGM.

II. JUSTIFICACIÓN E HIPOTESIS DE TRABAJO

II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

I. Justificación del trabajo

La constante evolución de las terapias en la medicina actual se ha visto influenciada en las últimas décadas por los resultados de la biología de sistemas, la genómica, la proteómica y la metabolómica. Dentro de esta última, se encuentra la lipidómica, que comprende el estudio de las características moleculares y la importancia de más de 1000 lípidos implicados en la salud y la enfermedad.

Los lípidos son esenciales para el correcto funcionamiento de procesos fundamentales en el organismo, y actúan también como bioreguladores en procesos generados en ausencia de homeostasis, como la inflamación. En la actualidad muchas enfermedades crónicas se consideran procesos inflamatorios, por lo que el conocimiento de la influencia del sistema lipídico en ellos es fundamental, y justifica el origen de este trabajo.

A lo largo de los años el hombre ha modificado su dieta por diferentes circunstancias. Estas modificaciones dietéticas conducen en ocasiones a la carencia de nutrientes lipídicos, lo que altera la regulación de procesos biológicos básicos que pueden interferir crónicamente sobre la salud, derivando en perjuicios sobre su bienestar. Los PUFAs proceden de la dieta, y son necesarios para la organización de las membranas y la función de las mismas. Pertenecen a dos familias principales: ácidos grasos omega-3 y omega-6. Ambos tipos son esenciales, pues los mamíferos carecemos de las enzimas necesarias que introducen enlaces dobles a posiciones críticas C-C y generan estos ácidos grasos, cuya participación resulta fundamental en determinadas funciones celulares. El DHA, el más

abundante de los ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga de la familia omega-3, se encuentra concentrado principalmente en el sistema nervioso central, esterificando a los fosfolípidos, y actuando como mediador en los procesos inflamatorios.

No existen referencias en la literatura, sobre la influencia de la ingesta de ácidos grasos omega-3 en la disfunción de las glándulas de Meibomio, ni sobre su impacto en la calidad de vida de las personas con esta afección.

2. Justificación de la elección de la molécula Tridocoasahexaenoína-AOX para la suplementación dietética en pacientes con DGM

La molécula de DHA elegida en nuestro estudio presenta las siguientes características:

- Triglicéridos de ácidos grasos: la mayor parte de productos del mercado se encuentran en forma de etil-ésteres de ácidos grasos omega-3, y no en forma de triglicéridos que es la forma natural. Analizando la presencia de DHA en la leche materna humana se observa que el 87% del mismo, se encuentra en forma de triglicérido¹⁹⁶, por lo que parece ser la forma más fisiológica y asimilable por el ser humano.

Las formas asociadas a una molécula de etanol, también presentes en el mercado, no son convenientes para embarazadas, lactantes, niños, ni hepatópatas, ya que en el sistema digestivo se libera y absorbe el grupo etílico, pudiendo provocar efectos indeseados en estos casos seleccionados.

La molécula de AOX se presenta en forma fisiológica de triglicéridos de ácidos grasos y no se encuentra asociada a la molécula de etanol.

- **Proceso de manufacturación:** habitualmente los proveedores reciben el DHA en forma de etil-éster, y los envasadores lo introducen en las cápsulas y jarabes tal y como lo reciben, sin eliminar el etanol de la molécula. Al no eliminar el etanol, estos compuestos no son aptos para el consumo en determinados casos, como ya se ha comentado. Sin embargo, la forma asociada a triglicéridos es la más fisiológica para su administración en el ser humano, puesto que el tubo digestivo está estructurado para recibirlos de forma natural, a través del consumo de pescado, carne y grasa animal. La molécula AOX se presenta asociada a triglicéridos, y en el proceso de manufacturación es eliminada la molécula de etanol de la misma.
- **Ácidos grasos libres:** una consideración a tener en cuenta es la pureza en cuanto a presencia de ácidos grasos omega-3 y la ausencia de otros ácidos grasos, saturados, monoinsaturados y omega-6. Estos últimos son una forma química frecuente en el mercado actual, y se encuentran en aceites de baja calidad, con predominio de mono y diglicéridos de omega-3. Este aspecto es importante considerando el efecto antiinflamatorio de los omega-3, ya que los omega-6 son pro-inflamatorios. Los aceites de microalgas del plancton aportan DHA en un 35%, pero el otro 65% de ácidos grasos presentes son saturados, monoinsaturados y ácidos grasos omega-6, hecho que ha de ser considerado en la elección de la molécula de DHA para su consumo. La molécula elegida en nuestro trabajo es rica en ácidos grasos omega-3 de origen animal puro (pescado).
- **Grado de concentración:** Un aspecto a tener en cuenta es el grado de concentración en DHA con respecto al EPA en la molécula. En algunas células humanas la presencia de DHA es prácticamente exclusiva respecto a otros omega-3 como es el EPA, como ocurre en las neuronas, fotorreceptores retinianos y

espermatozoides¹⁹³. En todos estos elementos, solo está presente el DHA, y no hay EPA.

Por otro lado hay que señalar que la mayoría de aceites de pescado tienen un predominio de EPA frente al DHA, que suele ser minoritario, por lo que a la hora de la elección de un tratamiento se debe considerar una presencia de niveles de DHA por encima de EPA. La molécula AOX cumple estos requisitos, presentando 350 mg de DHA frente a 42,5 mg de EPA por cápsula, lo que supone una concentración de DHA del 70 %.

- Posición de DHA en la molécula: en la leche materna el 50% del DHA se encuentra situado en la posición 2 (central) de los triglicéridos ^{211,212}. El DHA es fundamental para el normal desarrollo intelectual y visual del feto y del neonato durante el primer año de vida, recibiendo de la leche materna en dicha posición molecular. La molécula Tridocosahexaenoína-AOX imita los triglicéridos ricos en DHA en la posición central, proporcionando DHA, presente en las 3 posiciones posibles, incluida la posición central.

3. Hipótesis de trabajo

Los ácidos grasos omega-3 pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM) mejorando los signos y síntomas asociados a la misma, presentando buena tolerabilidad y mejorando la calidad de vida de las personas afectas de esta patología crónica.

III. OBJETIVOS

III. OBJETIVOS

Objetivo del primer trabajo:

“Ensayo clínico randomizado doble ciego para evaluar los efectos de los ácidos grasos omega -3 en la Disfunción de las Glándulas de Meibomio”

Conocer la eficacia de los ácidos grasos omega-3 frente al placebo en la disfunción de las glándulas de Meibomio, y la valoración de los signos y síntomas asociados a la disfunción de éstas.

Objetivo del segundo trabajo:

“Eficacia y tolerabilidad de los suplementos dietéticos con una combinación de ácidos grasos omega-3 y antioxidantes en el tratamiento de los síntomas de ojo seco: resultados de un estudio prospectivo”

Conocer y valorar la tolerabilidad y probable efectos adversos de los ácidos grasos omega-3 en un grupo amplio de pacientes afectados de ojo seco leve.

Objetivo del tercer trabajo:

“Beneficios de los ácidos grasos omega-3 como suplementos de la dieta sobre la calidad de vida en pacientes con Disfunción de las Glándulas de Meibomio”

Conocer y valorar el impacto de la ingesta de los ácidos grasos Omega 3 sobre la calidad de vida de las personas afectas de esta patología crónica.

Para la realización de dichos trabajos se diseñó un ensayo clínico a doble ciego que exigió la presencia de los siguientes documentos:

- 1) Aprobación del uso de placebo por la Agencia Europea del Medicamento (**Anexo 2**).
- 2) Aprobación del Comité de Ensayos Clínicos (CEIC) del hospital (**Anexo 3**).

- 3) Hoja de información y documento de Consentimiento Informado (**Anexo 4**).
- 4) Cuaderno de Recogida de Datos (**Anexo 5**).

**IV. Ensayo clínico randomizado
doble ciego para evaluar los
efectos de los ácidos grasos omega
-3 en la Disfunción de las
Glándulas de Meibomio**

A randomized, double-masked study to evaluate the effect of omega-3 fatty acids supplementation in meibomian gland dysfunction

Andrea Oleñik¹

Ignacio Jiménez-Alfaro¹

Nicolás Alejandro-Alba¹

Ignacio Mahillo-Fernández²

¹Department of Ophthalmology, Jiménez Díaz Foundation, Madrid, Spain; ²Department of Statistics, Jiménez Díaz Foundation, Madrid, Spain

Background: Dysfunction of the meibomian gland (MG) is among the most frequent causes of ophthalmological symptoms. The inflammation seen in meibomian gland dysfunction (MGD) is part of its pathogenesis, and evidence of the antioxidant-inflammatory properties of omega-3 fatty acids suggests this to be an appropriate treatment for MGD.

Objective: We aimed to assess the effectiveness of omega-3 fatty acids versus placebo, in improving the symptoms and signs of MGD.

Methods: We conducted a randomized and double-mask trial of 3 months duration. We enrolled 61 patients who presented with symptomatic MGD and tear instability (defined as tear breakup time [TBUT] <10 seconds). Participants were randomly assigned to two homogeneous subgroups. For patients in group A, the study treatment included cleaning the lid margins with neutral baby shampoo and use of artificial tears without preservatives, plus a placebo oral agent. For patients in group B, the study treatment included cleaning the lid margins with neutral baby shampoo and use of artificial tears without preservatives, plus oral supplementation with omega-3 fatty acids. We performed the following tests: (1) TBUT; (2) Schirmer I test; (3) Ocular Surface Disease Index[®] (OSDI[®]; Allergan, Inc., Irvine, CA, USA); (4) MG expression; (5) evaluation of lid margin inflammation; and (6) interpalpebral and corneal dye staining.

Results: After 3 months of evaluation, the mean OSDI, TBUT, lid margin inflammation, and MG expression presented improvement from the baseline values, in group B ($P < 0.01$, $P < 0.001$, $P < 0.0001$, $P < 0.0001$, respectively). The Schirmer test results were also improved and statistically significant ($P < 0.01$).

Conclusion: Oral omega-3 fatty acids, 1.5 grams per day, may be beneficial in the treatment of MGD, mainly by improving tear stability.

Keywords: blepharitis, dry eye, ocular inflammation, eye discomfort, surface disease

Introduction

Dysfunction of meibomian gland (MG) is included among the most frequent causes of ophthalmological disorders and is the principal cause of dry eye.¹ As stated by the report² from an international workshop on MG dysfunction (MGD), the main mechanisms responsible for the development of obstructive MGD are increased meibum viscosity and hyperkeratinization of the ductal epithelium. These processes are influenced by aging, use of contact lenses, topical medications, and hormonal variations. We can also add acinar atrophy and inflammation as common causes of MGD. MGD should be considered as one of the most frequent causes of lipid tear deficiency, responsible for tear instability and for the appreciable shortening of the tear breakup time TBUT.^{3,4}

Correspondence: Andrea Oleñik
C/Fray Luís de León 5A, 3A,
28012, Madrid, Spain
Tel +34 606 16 3328
Fax +34 915 36 0432
Email andreaolemmemel@hotmail.com

The regular treatments for MGD comprise: cleansing of the lid, use of artificial tears, topical application of corticosteroids and erythromycin, and oral tetracycline/doxycycline.^{3–5} These measures are usually inefficient and do not effectively target the core mechanism of MGD. Thus, the degenerative processes (eg, hyperkeratosis) of the MG have an important influence in the MGD pathogenesis.

Tear cytokines also play an important role in chronic inflammation in MGD. When inflammatory cytokine levels in the tears of MGD patients and controls were compared, interleukin (IL)-1 β , IL-7, IL-12, IL-17, and macrophage inflammatory protein-1 β levels were found to be higher in the MGD patients.^{6,7} Furthermore, IL-6, IL-8, IL-12, tumor necrosis factor (TNF)- α levels, and interferon- γ were higher in patients with dysfunctional tear syndrome with MGD, compared with the control group.⁸

Essential fatty acid supplementation has been shown to have an anti-inflammatory effect on dry eye symptoms.⁹ Fish oil is a source of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids: eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid. The omega-3 fatty acid EPA and the omega-6 fatty acid arachidonic acid (AA) act competitively as a substrate for both the enzyme cyclooxygenase and the enzyme 5-lipoxygenase. The anti-inflammatory action is believed to result from the synthesis of prostaglandin E3 and leukotriene B5 (LTB5) from EPA that inhibits the conversion of AA to the potentially harmful inflammatory mediator's prostaglandin E2 and leukotriene B4.¹⁰

In the present study, we evaluated the effectiveness of oral supplementation with a combined formulation of antioxidants and omega-3 in improving the signs and symptoms of diagnosed MGD, compared with placebo.

Materials and methods

This randomized, double-masked study/trial was performed with the approval of the ethics committee and the institutional review boards of the University Hospital Jiménez Díaz Foundation (Madrid, Spain). All tenets of the Declaration of Helsinki for the protection of human subjects in medical research were strictly observed.

Study design

A total of 61 subjects of both sexes, aged 23–85 years, were enrolled during ophthalmologic appointments at the study center, the University Hospital Jiménez Díaz Foundation in Madrid, Spain, between March 2012 and December 2012, according to the main inclusion/exclusion criteria listed in Table 1.

Table 1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
Aged 18–85 years	Aged <23 years or >85 years
Diagnosed with MGD	Atopy, allergic disorders
Able to participate in the study	Contact lenses
Informed consent	Ophthalmic laser treatment (less than 3 months)
	Systemic diseases and general treatments
	Pregnancy
	Systemic disease associated with dry eye
	Blepharitis without MGD diagnosis
	Ocular disorders and eye drops other than artificial tears
	Unable to participate in the study

Abbreviation: MGD, meibomian gland dysfunction.

Prior to the baseline visit, subjects were required to discontinue use of nutritional supplements and related treatments, such as antibiotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, and tears with vitamins, for at least 15 days. Participants were asked to strictly follow the recommendations of the ophthalmologists throughout the duration of the study. Ocular lubricants without nutritional agents were not restricted. Patients with obvious infection were excluded from the present study. Patients diagnosed with MGD were enrolled, according to criteria identified at a 2011 international workshop on MGD.¹¹

To classify our study participants, we performed systematic ophthalmologic examinations and administered a questionnaire with objective and subjective criteria. At the baseline visit (month 0), patients were checked for signs and symptoms of MGD, and we applied the inclusion and exclusion criteria of the trial protocol. The assessed baseline parameters were: (1) TBUT; (2) tear quantification, (Schirmer I test);^{3,4} (3) Ocular Surface Disease Index® (OSDI) (American Optometric Association, St Louis, MO, USA); (4) MG expression and secretion; (5) lid margin inflammation evaluation; (6) interpalpebral and corneal dye staining; and (7) fluorescein stain of the cornea. Furthermore, patients used a daily tear complement without preservatives, which was measured. All participants were required, on a daily basis, to apply a warm compress for 5 minutes and to scrub the eye with diluted baby shampoo.

All participants additionally took an oral agent (one capsule taken with each of the three main meals per day). The participants were randomly assigned to group A or group B. Group A patients received a placebo oral supplement: 500 mg capsules incorporating sunflower oil with no other components or excipients apart from gelatin (bovine) and titanium oxide colorants, iron oxide, and hydroxides. Participants

in group B received the study oral supplement formulation (Brudysec 1.5 g; Brudy Lab SL, Barcelona, Spain) reported in Table 2. The supplement for group B was based on omega-3, vitamins, glutathione, amino acids, and oligoelements in a combined nutraceutical formulation and contained (per capsule) docosahexaenoic acid (350 mg), eicosapentaenoic acid (42.5 mg), docosapentaenoic acid (30 mg), vitamin A (133.3 µg), vitamin C (26.7 mg), vitamin E (4 mg), tyrosine (10.8 mg), cysteine (5.83 mg), glutathione (2 mg), zinc (1.6 mg), copper (0.16 mg), manganese (0.33 mg), and selenium (9.17 µg).

The objective factors were reassessed at follow-up visits 1, 2, and 3 months after the assigned treatments began. The objective factors were evaluated by one investigator (AO) to reduce interobserver variability. We assumed a self-administered medical therapy has only 50% adherence, so at each visit, the patients were required to deliver the empty boxes of medication received, in order to improve compliance as well as to ensure the validity of the final data of the study. Subjects were followed up monthly, for 3 months after the initial visit.

Patient management

Personal interviews were conducted with all participants to obtain their personal and familial backgrounds and characteristics of their disease, mainly symptoms of MGD. The OSDI questionnaire assessed the frequency of dry eye symptoms and problems with the ocular surface.¹² The OSDI assessed the participants' condition as normal, mild, moderate, or severe.

All participants underwent a systematic ophthalmologic examination to determine best corrected visual acuity in each

Table 2 Composition of Brudysec 1.5 g (Brudy Lab SL, Barcelona, Spain), per capsule

Nutrient	Amount
DHA	350 mg
EPA	42.5 mg
Vitamin A	133.3 µg
Vitamin C	26.7 mg
Vitamin E	4 mg
Tyrosine	10.8 mg
Cysteine	5.83 mg
Glutathione	2 mg
Zinc	1.6 mg
Copper	0.16 mg
Manganese	0.33 mg
Selenium	9.17 µg
DPA	30 mg

Abbreviations: DHA, docosahexaenoic acid; DPA, docosapentaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid.

eye. The objective signs were evaluated by means of a slit-lamp IS-600II Topcon (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) examination (lid margin inflammation and MG expression), staining of the conjunctiva and cornea with fluorescein (Oxford Test),¹³ measurement of TBUT,^{3,4} and the quantification of the tear assessed by Schirmer I test. Lid margin inflammation severity was scored: 0, no injection; 1, injection (presence of conjunctival vessels congestion and/or hyperemia) (Table 3).

MGD was defined as abnormal discharge and/or anomalous expression when a finger was placed on both palpebral lids: clear fluid, cloudy fluid, cloudy particulate fluid, or inspissated and toothpaste-like (Table 3).¹ The primary ophthalmologic outcome measures for effectiveness of the oral nutraceutical formulation were fluorescein staining and TBUT; the secondary measures were Schirmer I test and dry eye symptoms.¹²

TBUT was measured by instillation of one drop of 2% fluorescein. The time until disappearance of the dye was recorded, and the average of three trials was calculated. On the other hand, we used the Oxford Test in order to evaluate the corneal fluorescein. Also, the Schirmer I test (quantification of the tear) was applied during a 5 minute interval,

Table 3 Baseline patient characteristics

Characteristic	Placebo (group A; n = 31)	Omega-3 (group B; n = 33)
Sex		
Male, n (%)	9 (29.03)	9 (27.2)
Female, n (%)	22 (70.97)	24 (72.8)
Age in years, mean	54	58
Signs		
Lid margin inflammation severity, n (%)		
No injection	9 (29.03)	10 (30.3)
Injection	22 (70.97)	23 (69.7)
Meibomian gland secretion, n (%)		
Clear fluid	1 (3.22)	4 (12.12)
Cloudy fluid	21 (67.74)	20 (60.60)
Cloudy particulate fluid	6 (19.35)	8 (24.24)
Inspissated, like toothpaste	3 (9.68)	1 (3.03)
No secretion	0	0
Mean TBUT (SD), s	6.45 (2.57)	6.94 (2.75)
Mean Schirmer I (SD), mm	16.61 (7.57)	18.94 (7.47)
Cornea staining data. Oxford test, n (%)		
Grade 0	23 (74.2)	22 (66.7)
Grade I	5 (16.1)	11 (33.3)
Grade II to IV	3 (9.7)	0 (0)
Symptoms		
OSDI®		
Normal	2	0
Mild	7	4
Moderate	12	17
Severe	10	12

Abbreviations: OSDI®, Ocular Surface Disease Index; SD, standard deviation; TBUT, tear breakup time; s, seconds.

without anesthesia. We evaluated the safety outcomes by means of ophthalmological explorations, and any adverse events that occurred, during the whole of the research.

Statistical analysis

We analyzed the outcomes of patients' right eyes. The most significant results came from the TBUT test. Statistics are reported as mean values and standard deviations. We used dependent-samples Student's *t* (TBUT and Schirmer), McNemar (inflammation of the lids and expression of the MG), and Wilcoxon tests (OSDI and Oxford) for intragroup and intergroup comparisons. Both intragroup and intergroup comparisons were made with an intention-to-treat analysis. *P*-values (two-sided) less than 0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were performed with the Statistical Package for the Social Sciences, Version 11.0 software (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Patient demographics

We recruited 64 patients in the research; 31 were assigned to group A, and 33 were assigned to group B. Three patients (from group B) were withdrawn from the study: two (3.12%) because of drug intolerance, and one (1.56%) did not pursue the treatment.

Sixty-one patients completed the study: 31 (50.82%) in group A and 30 (49.18%) in group B. The mean age of the group B patients was 58 years and was 54 years for group A. Most of the patients involved in the study were women, but

we did not observe significant differences in the sex distribution for both groups.

Additionally, we did not observe significant intergroup differences in baseline signs and symptoms. Table 3 summarizes the baseline data, including demography, and the signs and symptoms. Throughout the randomized study, the investigators and patients were blinded to the treatment assignments.

Treatment responses

At baseline, the mean TBUT was 6.45 (2.57) seconds and 6.94 (2.75) seconds for groups A and B, respectively (Table 3). At each monitoring, the mean TBUT for group B was greater than the baseline and the group A values. The TBUT at the final follow-up visit was 8.03 (2.86) seconds and 12.63 (1.75) seconds in group A and in group B, respectively ($P < 0.01$) (Figure 1).

In the control group (group A), the TBUT did not change significantly from baseline. However in group B, lid inflammation was decreased significantly compared with baseline, at each follow-up ($P < 0.0001$).

In group B, the MG expressibility was significantly greater than baseline, at 1 month ($P = 0.01$) and at 3 months ($P < 0.0001$); group A did not present a change in expressibility.

In both groups, cornea staining data presented no significant differences from baseline, although the group B results were lower at each monitored visit.

The mean tear quantification was assessed by the Schirmer I test, without anesthesia. At baseline, this was 16.61 (7.57)

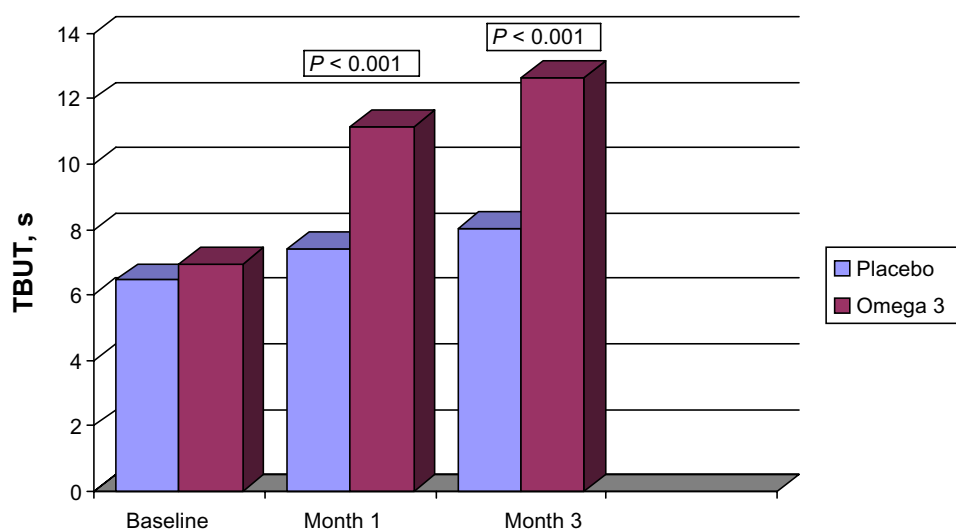


Figure 1 Changes in mean tear breakup time, from baseline to month 3, in subjects assigned to omega-3 or placebo.

Note: The differences between month 3 and baseline values were statistically significant ($P < 0.001$).

Abbreviation: TBUT, tear breakup time; s, seconds.

mm in group A and 18.94 (7.47) mm in group B. The tear quantification results at 3 months were not significantly different from baseline in either group.

The dysfunctions of the tear were evaluated using the OSDI test. Both groups exhibited a decrease in tear dysfunction symptoms in group B, the decrease was observed at 1 month and 3 months ($P = 0.01$ and $P = 0.09$, respectively), and in group A, this was also observed at both of the follow-up visits ($P = 0.09$ and $P = 0.003$, respectively).

Discussion

The main cause of MGD is hyperkeratinization and its related pathogenesis (for example, ductal dilatation and acinar atrophy). Other pathologies, such as atopy, pemphigoid, acne rosacea, and seborrhea are related to MGD and may result in a chronic inflammation of the ocular surface.¹⁴ Thus, all these circumstances may also lead to dry eye, the alteration of the tear, and irritation of the eye shown by MGD patients.

Furthermore, other factors, such as: IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α levels, and interferon- γ may be increased in MGD;^{8,15} the latter may explain the irritation and lid inflammation symptoms noticed in patients with this disorder. Based on these effects, inflammatory properties may be targeted in the treatment of MGD.

The anti-inflammatory power of essential polyunsaturated fatty acids used in treatment of the ocular surface may be compared with corticosteroids, as they act as the same mediator, through nuclear factor kappa B (NF- κ B) signal transduction, of the inflammation cascade.¹⁶ The inflammation at the lid margin presented improvement from the baseline in group B (who took the omega-3 fatty acids supplement), and consequently, this study suggests that omega-3 fatty acids may improve tear film stability, decrease the inflammation of lid margins, and recover the homeostasis of ocular surface in patients with MGD.

Wojtowicz et al¹⁷ did not find statistically significant differences between omega-3 and placebo in the treatment of dry eye; nevertheless, we did find statistically significant differences in our assessment of the TBUT test after treatment with omega-3 for MGD. This study is a starting point for further research into the benefit of omega-3 fatty acids for inflammatory disease of the ocular surface, and other studies should aim to quantify the beneficial effect of omega-3 fatty acids in MGD with evaporative dry eye, for example, by incrementally increasing the dose of omega-3 fatty acids and assessing the anti-inflammatory effect. We should also consider other research improvements, for

eg, balancing the ratio of males to females in the study population.

A strength of this research is that it was randomized and double-masked, which may have minimized any partiality. The main outcome measure of efficacy was tear film stability, and greater differences might have been observed in a larger patient sample. A larger, controlled, and multicenter study may be required in order to confirm whether this improvement in tear stability is applicable to clinical practice.

Adverse events

No serious adverse events arose during the research. Of 64 patients, two patients (3.12%) in the preliminary-stage (intention-to-treat) analysis group reported digestive upset with omega-3 treatment. These symptoms arose within the first month of treatment, and the patients recovered immediately after stopping the medication.

Conclusion

To conclude, this research established that omega-3 fatty acids, 1.5 g, can increase TBUT in subjects with MGD. Thus, when conventional treatment (artificial tears) has proven unsatisfactory for patients with MGD, omega-3 fatty acids, 1.5 g, may be an effective adjunctive treatment.

Acknowledgments

The food supplements used this trial were provided by Brudy Lab SL, Barcelona, Spain.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

1. Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul Surf*. 2003;1(3): 107–126.
2. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(4):1938–1978.
3. Mathers WD. Meibomian gland disease. In: Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME, editors. *Dry Eye and Ocular Surface Disorders*. New York, NY: Marcel Dekker Inc; 2004:247–267.
4. Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol*. 1996;40(5):343–367.
5. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye (Lond)*. 1991;5(Pt 4):395–411.
6. Kim JT, Lee SH, Chun YS, Kim JC. Tear cytokines and chemokines in patients with Demodex blepharitis. *Cytokine*. 2011;53(1):94–99.
7. Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(10): 2283–2292.

8. Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(2):198–205. e1.
9. Brignole-Baudouin F, Baudouin C, Aragona P, et al. A multicentre, double-masked, randomized, controlled trial assessing the effect of oral supplementation of omega-3 and omega-6 fatty acids on a conjunctival inflammatory marker in dry eye patients. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(7):e591–e597.
10. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(Suppl 1):343S–348S.
11. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(4):2006–2049.
12. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(5):615–621.
13. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocular Surface*. 2007 Apr;5(2):108–152. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17508118>. Accessed July 1, 2013.
14. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(4):1922–1929.
15. Enríquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, et al. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol Vis*. 2010;16:862–873.
16. Erdinest N, Shmueli O, Grossman Y, Ovadia H, Solomon A. Anti-inflammatory effects of alpha linolenic acid on human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(8):4396–4406.
17. Wojtowicz JC, Butovich I, Uchiyama E, Aronowicz J, Agee S, McCulley JP. Pilot, prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial of an omega-3 supplement for dry eye. *Cornea*. 2011;30(3):308–314.

Clinical Interventions in Aging

Publish your work in this journal

Clinical Interventions in Aging is an international, peer-reviewed journal focusing on evidence-based reports on the value or lack thereof of treatments intended to prevent or delay the onset of maladaptive correlates of aging in human beings. This journal is indexed on PubMed Central, MedLine, the American Chemical Society's 'Chemical Abstracts

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/clinical-interventions-in-aging-journal>

Dovepress

Service' (CAS), Scopus and the Elsevier Bibliographic databases. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

IV. PRIMER TRABAJO: “Ensayo clínico randomizado doble ciego para evaluar los efectos de los ácidos grasos omega -3 en la disfunción de las glándulas de Meibomio”

“A randomized, double-masked study to evaluate the effect of omega-3 fatty acids supplementation in Meibomian Gland Dysfunction”

Material y métodos

Este trabajo ha incluido el examen de 64 sujetos (3 de los cuales no completaron el estudio en el grupo activo por reacciones adversas leves) que fueron diagnosticados de disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM) según los criterios diagnósticos de *The International Workshop of Meibomian Gland Dysfunction*.

Los criterios de inclusión han sido sujetos con edades comprendidas entre 18 y 85 años, diagnóstico de DGM, aceptación de participar de ensayo doble ciego y haber firmado el consentimiento informado.

Se han excluido a pacientes usuarios de lentes de contacto, edad menor de 18 y mayor de 85 años, antecedentes de cirugía refractiva en los últimos 3 meses, enfermedades sistémicas que pudieran asociarse con ojo seco, embarazadas y mujeres lactantes, presencia de blefaritis sin DGM, tratamiento con colirios tópicos crónicos (salvo lágrimas artificiales), así como hepatópatas, alcohólicos, anticoagulados, grandes fumadores, hipertrigliceridemia diagnosticada, y alérgicos al pescado o derivados.

Los pacientes se dividieron en dos grupos: grupo A placebo; grupo B ácidos grasos omega-3 (Brudy Sec® 1,5 gr/día divididos en 3 cápsulas en las principales comidas). Se valoraron los signos y síntomas por el mismo investigador antes y después del tratamiento en ambos grupos, tratamiento que se complementó en ambos grupos con la limpieza (solución pH

neutro) y masaje de los bordes palpebrales y lágrimas artificiales (3 veces al día) sin conservantes durante 3 meses.

Para la valoración de los síntomas se ha empleado el test de OSDI® (**Anexo 6**) en la visita inicial, al mes y a los tres meses de tratamiento. Los signos han sido valorados en ambos grupos en cada revisión (al mes y a los tres meses) y fueron: morfología del borde palpebral (**Anexo 7**), valoración de expresión de las glándulas de Meibomio, TBUT, Schirmer I y Oxford® test (**Anexo 8**) para valoración del daño de la superficie ocular.

La frecuencia de parpadeo también se registró en cada visita.

Para comprobar la cumplimentación los pacientes debían traer los blisters vacíos según las tomas efectuadas de la suplementación entregada.

Para valorar las diferencias estadísticas del tiempo de ruptura lagrimal (TBUT), frecuencia de parpadeo y test de Schirmer I se empleó la t de Student para muestras dependientes. Para valorar las diferencias en el OSDI® y el Oxford® test se utilizó el Test de Wilcoxon para muestras dependientes. Y para la valoración de los signos palpebrales se empleó el test de McNemar.

Resultados y discusión

Se ha observado al final del periodo de seguimiento (3 meses) un aumento del TBUT en el grupo B (ácidos grasos omega-3) respecto al grupo A (placebo). El eritema presente en el borde palpebral y la expresión de las glándulas mejoró con respecto al inicio en el grupo B, pero no en el grupo control (placebo).

No se han observado diferencias en cuanto al test de Oxford® entre ambos grupos.

Respecto al test de Schirmer tipo I, no se hallaron diferencias en el grupo B con respecto al grupo A, aunque sí se observaron diferencias en el grupo B desde el inicio del estudio a la conclusión del mismo. En ambos grupos, la sintomatología, medida mediante el test de OSDI®, presentó mejoría con respecto al inicio del estudio, mejoría que tuvo lugar ya al mes en el grupo B y a los tres meses en el grupo A (placebo).

El ensayo clínico llevado a cabo permitió obtener unos resultados más amplios y extensos que, por razones de limitación de la extensión de la publicación, no figuran en la misma, pero que se comentan a continuación en las siguientes tablas y figuras.

Tabla I: Cambios medidos y observados al mes y a los tres meses en ambos grupos, placebo y activo

	Primera cita (Visita Inicial)		Revisión al Mes (Primera Revisión)		Revisión a los tres meses (Segunda revisión)	
Características	Placebo (Grupo A N: 31)	Omega-3 (Grupo B; N = 33)	Placebo (Grupo A; N= 31)	Omega-3 (Grupo B; N = 30)	Placebo (Grupo A; N = 31)	Omega-3 (Grupo B; N = 30*)
Sexo						
Hombre, n (%)	9 (29.03)	9 (27.2)	9 (29,03)	8 (26,7)	9 (29,03)	8 (26,7)
Mujer, n (%)	22 (70.97)	24 (72.8)	22 (70,97)	22 (73,3)	22 (70,97)	22 (73,3)
Años, Media	54	58	54	56**	54	56**
Signos						
Inflamación severa del borde palpebral, n (%)						
No eritema	9 (29.03)	10 (30.3)	21 (67,8)	24(80%)	19 (61,3)	27 (90)
Eritema	22 (70.97)	23 (69.7)	10 (32,2)	6 (20%)	12 (38,7)	3 (10)
Secreción de las glándulas de Meibomio, n (%)						
Secreción Limpia	1 (3.22)	4 (12.12)	6 (19,4)	21 (70)	9 (29)	25 (83,3)
Secreción turbia	21 (67.74)	20 (60.60)	16 (51,6)	7 (23,3)	17 (54,8)	0 (0)
Secreción granular	6 (19.35)	8 (24.24)	7 (22,5)	1 (3,4)	4 (12,9)	0 (0)
Secreción Espesa(pasta de dientes)	3 (9.68)	1 (3.03)	2 (3,0)	1 (3,3)	0 (0)	1 (3,3)
***Ausencia de secreción	0	0	0	0	1 (3,1)	4 (13,4)
Media TBUT (DS), s	6.45 (2.57)	6.94 (2.75)	7,42 (2,68)	11,13 (2,53)	8,03 (2,86)	12,63 (1,75)
Media Schirmer I (DS), mm	16.61 (7.57)	18.94(7.47)	17,00 (7,72)	18,67(5,86)	13,71 (6,30)	19,73 (6,19)
Estadio de Tinción Corneal Oxford®Test, n (%)						
Grado 0	23 (74,2)	22 (66,7)	20 (64%)	30 (100%)	24 (77,4)	29 (96,7)
Grado I	5 (16,1)	11 (33,3)	7 (22,6%)	0 (0%)	5 (16,1)	1 (3,3)
Grado II a IV	3 (9,7)	0 (0)	4 (12,9%)	0 (0%)	2 (6,5)	0 (0)
Síntomas						
***OSDI®						
Normal	2	0	3	9	1	17
Leve	7	4	9	15	13	11
Moderado	12	17	14	6	14	2
Severo	10	12	5	0	3	0

* En el grupo activo se han perdido 3 sujetos (abandono por reacciones adversas leves, 1 hombre y 2 mujeres).

** La media de años se ve afectada a partir de la primera revisión en el grupo B por pérdida de sujetos.

*** En la visita inicial dos pacientes no han rellenado el cuestionario.

**** Ausencia de secreción porque paciente no acepta prueba de expresión de glándulas por molestias

Figura 22: Tiempo de Ruptura Lagrimal en ambos grupos

Se observan diferencias estadísticamente significativas en el grupo control (omega-3).

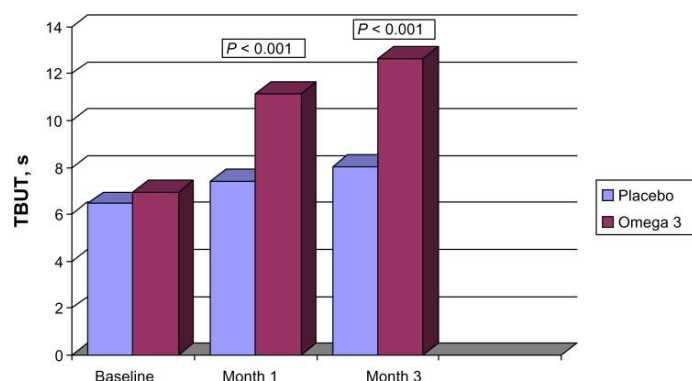


Tabla 2: Resultados de la aplicación del cuestionario de sintomatología de ojo seco OSDI® en ambos grupos y presentados de manera longitudinal.

Variable	Grupo	Grado	Primera cita (Visita Inicial)		Revisión al Mes (Primera Revisión)		Revisión a los tres meses (Segunda revisión)	
			N	%	N	%	N	%
OSDI	A*	Leve	7	22.6	9	29.0	13	41.9
		Moderado	12	38.7	14	45.2	14	45.2
		Normal	2	6.5	3	9.7	1	3.2
		Severo	10	32.3	5	16.1	3	9.7
	B**	Leve	4	12.1	15	50.0	11	36.7
		Moderado	17	51.5	6	20.0	2	6.7
		Normal	0	0.0	9	30.0	17	56.7
		Severo	12	36.4	0	0.0	0	0.0

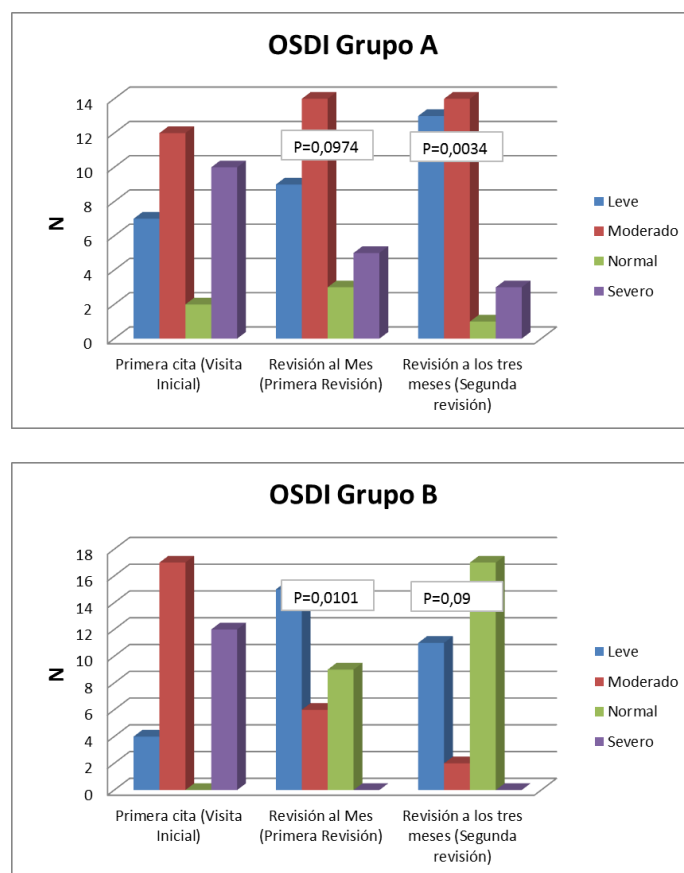
* 3 pacientes del grupo A no rellenaron el cuestionario.

** En el grupo B 3 pacientes abandonaron el ensayo por reacciones adversas leves a partir de la primera revisión.

Tabla 3: Valores p en el grupo A (placebo) y en el grupo B (activo) para OSDI®.

Variable	Cambio	Grupo	Valor P
OSDI	Pre-Rev 1 (1 mes)	A	0.0974
		B	0.0101
	Pre-Rev 2 (3 meses)	A	0.0034
		B	0.0900

La tabla muestra la p que compara los valores en las revisiones 1 y 2 con respecto a los valores iniciales. Como estas dos variables son cualitativas ordinales, se optó por utilizar la prueba de Wilcoxon para muestras dependientes.

Figura 23: OSDI®. Datos obtenidos en todas las visitas en ambos grupos y clasificados según grado.

Tanto en el grupo A como en el Grupo B se observan al inicio una mayor proporción de pacientes con OSDI® moderado (12 en el Grupo A , 17 en el Grupo B).

Al finalizar el estudio, en el grupo A la mayoría persiste en el grupo Moderado (14 pacientes) mientras en el Grupo B (ácidos grasos omega-3) encontramos más pacientes en estado Normal (17 pacientes).

En cuanto a las diferencias estadísticas entre un grupo y otro se observa que en la primera revisión (al mes), el grupo B ya presenta diferencias positivas estadísticamente significativas, en tanto que en el grupo A no las hay, aunque en la segunda revisión el grupo A ya presenta diferencias estadísticas comparando con el inicio del estudio.

Tabla 4: Resultados de la aplicación del test de Oxford ® en todas las visitas y en ambos grupos de estudio.

Variable	Grupo	Grado	Primera cita (Visita Inicial)		Revisión al Mes (Primera Revisión)		Revisión a los tres meses (Segunda revisión)	
			N	%	N	%	N	%
Oxford	A	A	23	74.2	20	64.5	24	77.4
		B	5	16.1	7	22.6	5	16.1
		C-E	3	9.7	4	12.9	2	6.5
	B*	A	22	66.7	30	100.0	29	96.7
		B	11	33.3	0	0.0	1	3.3
		C-E	0	0.0	0	0.0	0	0.0

** En el grupo B: 3 pacientes abandonaron el ensayo por reacciones adversas leves a partir de la primera revisión.

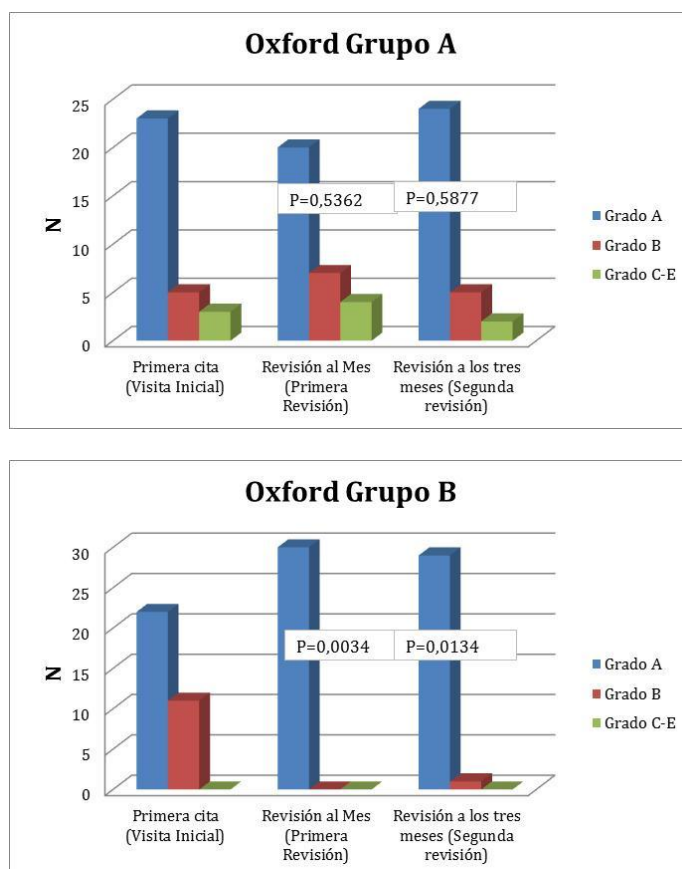
Tabla 5: Valores de p el grupo A (placebo) y en el grupo B (activo)

Variable	Cambio	Grupo	Valor P
Oxford	Pre-Rev1	A	0.5362
		B	0.0034
	Pre-Rev2	A	0.5877
		B	0.0134

La tabla muestra la p que compara los valores en las revisiones 1 y 2 con respecto a los valores iniciales. Como estas dos variables son cualitativas ordinales, se ha optado por utilizar la prueba de Wilcoxon para muestras dependientes.

Figura 24: Test de Oxford®.

Se observa cambios en todas las visitas en ambos grupos con respecto al test de Oxford®.



En cuanto al test de Oxford®, que cuantifica el daño de la superficie ocular, se observa que en el inicio del estudio, tanto en el grupo A como en el grupo B, la mayor parte de sujetos se encuentran en el grado A, permaneciendo así hasta el final del estudio (3 meses).

Al final del estudio sí han sido estadísticamente menores en el grupo B que en el grupo A.
($p=0,5877$ Grupo A , $p=0,0134$ Grupo B).

Tabla 6: Resultados de la aplicación del Test de Schirmer tipo I.

Variable	Grupo	Primera cita (Visita Inicial)			Revisión al Mes (Primera Revisión)			Revisión a los tres meses (Segunda revisión)		
		N	Media	DS	N	Media	DS	N	Media	DS
Schirmer*	A	31	16.61	7.57	31	17.00	7.72	31	13.71	6.30
	B**	33	18.94	7.47	30	18.67	5.86	30	19.73	6.19

*Aunque se ha realizado el test de Schirmer en ambos ojos, se ha tomado al ojo derecho como referencia para los análisis estadísticos.

**Se observa a partir de la revisión 1 y revisión 2 que en el grupo B se pierden 3 sujetos (abandonaron por reacciones adversas leves).

Tabla 7: Diferencia estadística en la prueba del Test de Schirmer tipo I.

Variable	Cambio	Grupo	N	Media	DS	[Int. conf. 95%]		Valor p
Schirmer OD	Pre-Rev1	A	31	0.39	5.99	-1.81	2.59	0.7216
		B	30	0.83	6.44	-1.57	3.24	0.4844
	Pre-Rev2	A	31	-2.90	7.48	-5.65	-0.16	0.0389
		B	30	1.90	6.51	-0.53	4.33	0.1210

En la tabla se evalúan dos cambios, el registrado entre la situación previa y la primera visita (al mes) y el registrado entre la situación previa y la segunda visita (3 meses).

Para evaluar si el cambio es estadísticamente significativo se utiliza la prueba de la *t* de Student para muestras relacionadas, ya que lo que hacemos es comparar cada paciente consigo mismo, es decir, en cada paciente se mide la diferencia entre el valor que presenta inicialmente y el que presenta en la revisión. Se contrasta si la media de estas diferencias es igual o distinta de cero.

En cuanto a las diferencias estadísticas, no se observan en el mismo grupo tras las revisiones. Pero sí se ha observado diferencias estadísticas significativas (intergrupo), ya que el cambio registrado en el grupo B (activo) es mayor que el registrado en el grupo A (placebo) al final del estudio (3 meses).

Tabla 8: Cambios registrados en el test de Schirmer I intragrupo.

Variable	Cambio	N	Media	[Int. conf. 95%]		Valor p
Schirmer OD	Pre-Rev1	61	0.45	-2.74	3.63	0.7803
	Pre-Rev2	61	4.80	1.20	8.40	0.0098

Figura 25: Test de Schirmer tipo I

Cambios observados en el test de Schirmer tipo I en ambos grupos en todas las visitas con su correspondiente significado estadístico.

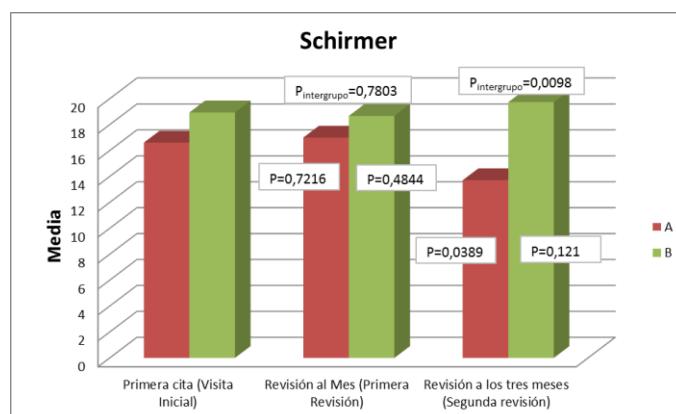


Tabla 9: Resultados en la medida de frecuencia de parpadeo

en ambos grupos en todas las visitas realizadas. Se ha considerado normal, una media de frecuencia de parpadeo de 22 x minuto.

Variable	Grupo	Primera cita (Visita Inicial)			Revisión al Mes (Primera Revisión)			Revisión a los tres meses (Segunda revisión)		
		N	Media	DS	N	Media	DS	N	Media	DS
Frecuencia de Parpadeo	A	31	24.39	10.75	31	25.32	8.18	31	25.35	8.46
	B	33	25.39	10.50	30	24.57	7.07	30	25.77	7

Tabla 10: Variable estadística en la frecuencia de parpadeo.

Variable	Cambio	Grupo	N	Media	DS	[Int. conf. 95%]		Valor p
Frecuencia de Parpadeo	Pre-Rev1	A	31	0.94	13.74	-4.11	5.98	0.7074
		B	30	0.37	9.57	-3.21	3.94	0.8352
	Pre-Rev2	A	31	0.97	13.47	-3.97	5.91	0.6919
		B	30	1.57	9.24	-1.88	5.02	0.3607

Tabla 11: Diferencias estadísticas en la variable de frecuencia de parpadeo intragrupo.

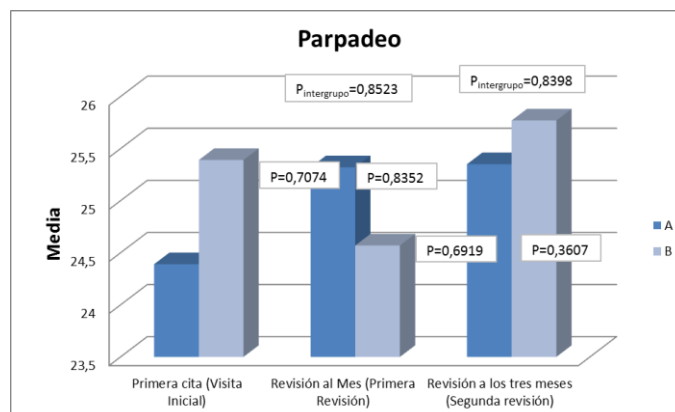
Variable	Cambio	N	Media	[Int. conf. 95%]		Valor p
Frecuencia de Parpadeo	Pre-Rev1	61	-0.57	-6.65	5.52	0.8523
	Pre-Rev2	61	0.60	-5.32	6.51	0.8398

La tabla evalúa el cambio que se produce en la variable en las revisiones 1 y 2 con respecto a la primera visita. Por lo tanto se evalúan dos cambios, el registrado entre la situación previa y la primera visita (al mes) y el registrado entre la situación previa y la segunda visita (3 meses).

Para evaluar si el cambio es estadísticamente significativo se utiliza la prueba de la t de Student para muestras relacionadas, son muestras relacionadas ya que lo que hacemos es comparar cada paciente consigo mismo, es decir, en cada paciente se mide la diferencia entre el valor que presenta inicialmente y el que presenta en la revisión. Se contrasta si la media de estas diferencias es igual o distinta de cero.

Figura 26: Frecuencia de parpadeo

en cada grupo y en todas las visitas, con sus correspondientes significancias estadísticas.



En relación a la frecuencia de parpado en ambos grupos, no ha presentado diferencias estadísticas entre ambos grupos ni diferencias en el mismo grupo en las revisiones.

Las medias fueron normales en todas las revisiones en ambos grupos, considerando normal una media de 22 parpadeos por minuto.

Tabla 12: Datos de los 23 signos observados en la lámpara de hendidura en los pacientes durante las visitas.

Resultados de los 23 signos del Borde Palpebral Observados			Primera cita (Visita Inicial)		Revisión al Mes (Primera Revisión)		Revisión a los tres meses (Segunda revisión)	
Variable	Grupo	Presencia	N	%	N	%	N	%
Borde Palpebral Engrosado	A	No	16	51.6	19	61.3	16	51.6
		Sí	15	48.4	12	38.7	15	48.4
	B	No	13	39.4	15	50.0	23	76.7
		Sí	20	60.6	15	50.0	7	23.3
Irregularidad del Margen Palpebral	A	No	15	48.4	14	45.2	18	58.1
		Sí	16	51.6	17	54.8	13	41.9
	B	No	13	39.4	11	36.7	18	60.0
		Sí	20	60.6	19	63.3	12	40.0
Desplazamiento anterior Unión Monocutánea	A	No	31	100.0	31	100.0	30	93.8
		Sí	0	0.0	0	0.0	1	3.2
	B	No	32	96.9	30	100.0	30	100.0
		Sí	1	3.1	0	0.0	0	0.0
Desplazamiento Posterior Unión Monocutánea	A	No	15	48.4	17	54.8	19	61.3
		Sí	16	51.6	14	45.2	12	38.7
	B	No	11	33.3	16	53.3	21	70.0
		Sí	22	66.7	14	46.7	9	30.0
Número de Orificios	A	Disminuido	16	51.6	10	32.3	11	35.5
		Normal	15	48.4	21	67.7	20	64.5
	B	Disminuido	24	72.7	12	40.0	6	20.0
		Normal	9	27.3	18	60.0	24	80.0
Capping	A	No	22	71.0	26	83.9	30	96.8
		Sí	9	29.0	5	16.1	1	3.2
	B	No	20	60.6	23	76.7	28	93.3
		Sí	13	39.4	7	23.3	2	6.7
Pouting	A	No	2	6.5	7	22.6	13	41.9
		Sí	29	93.5	24	77.4	18	58.1
	B	No	2	6.1	12	40.0	19	63.3
		Sí	31	93.9	18	60.0	11	36.7
Desplazamiento Posterior de orificios	A	No	18	58.1	18	58.1	17	54.8
		Sí	13	41.9	13	41.9	14	45.2
	B	No	11	33.3	14	46.7	21	70.0
		Sí	22	66.7	16	53.3	9	30.0
Obliteración o estrechamiento de orificios	A	No	18	58.1	21	67.7	22	71.0
		Sí	13	41.9	10	32.3	9	29.0
	B	No	20	60.6	22	73.3	26	86.7
		Sí	13	39.4	8	26.7	4	13.3
Orificios Opacos	A	No	21	67.7	30	96.8	27	87.1
		Sí	10	32.3	1	3.2	4	12.9
	B	No	22	66.7	26	86.7	27	90.0

Resultados de los 23 signos del Borde Palpebral Observados			Primera cita (Visita Inicial)		Revisión al Mes (Primera Revisión)		Revisión a los tres meses (Segunda revisión)	
		Sí	11	33.3	4	13.3	3	10.0
Chalazión	A	No	29	93.5	31	100.0	28	90.3
		Sí	2	6.5	0	0.0	3	9.7
	B	No	31	93.9	29	96.7	25	83.3
		Sí	2	6.1	1	3.3	5	16.7
Expresión glandular. Secreción Limpia	A	No	29	93.5	25	80.6	22	71.0
		Sí	2	6.5	6	19.4	9	29.0
	B	No	29	87.9	9	30.0	5	16.7
		Sí	4	12.1	21	70.0	25	83.3
Expresión glandular. Secreción Turbia	A	No	10	32.3	15	48.4	14	45.2
		Sí	21	67.7	16	51.6	17	54.8
	B	No	13	39.4	23	76.7	30	100.0
		Sí	20	60.6	7	23.2	0	0.0
Expresión glandular. Secreción Granular	A	No	25	80.6	21	77.4	27	87.1
		Sí	6	19.4	7	22.5	4	12.9
	B	No	24	75.0	29	86.7	30	100.0
		Sí	8	25.0	1	13.3	0	0.0
Expresión glandular. Secreción Espesa	A	No	28	90.3	29	93.5	31	100.0
		Sí	3	9.7	2	6.5	0	0.0
	B	No	32	97.0	29	96.7	29	96.7
		Sí	1	3.0	1	3.3	1	3.3
Pestañas grasientas adheridas entre sí	A	No	4	12.9	7	22.6	14	45.2
		Sí	27	87.1	24	77.4	17	54.8
	B	No	3	9.1	13	43.3	19	63.3
		Sí	30	90.9	17	56.7	11	36.7
Escamas blandas en raíz de las pestañas	A	No	19	61.3	21	67.7	23	74.2
		Sí	12	38.7	10	32.3	8	24.8
	B	No	15	45.5	23	76.7	26	86.7
		Sí	18	54.5	7	23.3	4	13.3
Eritema en borde palpebral	A	No	9	29.0	21	67.7	19	61.3
		Sí	22	71.0	10	32.3	12	38.7
	B	No	10	30.3	24	80.0	27	90.0
		Sí	23	69.7	6	20.0	3	10.0
Escamas Duras Collaretes	A	No	26	83.9	27	87.1	25	80.6
		Sí	5	16.1	4	12.9	6	19.4
	B	No	26	78.8	27	90.0	30	100.0
		Sí	7	21.2	3	10.0	0	0.0
Telangiectasias	A	No	20	64.5	25	80.6	24	77.4
		Sí	11	35.5	6	19.4	7	22.6
	B	No	19	57.6	26	86.7	25	83.3
		Sí	14	42.4	4	13.3	5	16.7
Distiquiasis	A	No	30	96.8	30	96.8	28	90.3
		Sí	1	3.2	1	3.2	3	9.7
	B	No	31	93.9	27	90.0	30	100.0
		Sí	2	6.1	3	10.0	0	0.0
Triquiasis	A	No	31	100.0	31	100.0	30	96.8
		Sí	0	0.0	0	0.0	1	3.2
	B	No	33	100.0	29	96.7	30	100.0
		Sí	0	0.0	1	3.3	0	0.0
Madarosis	A	No	27	87.1	28	90.3	30	96.8
		Sí	4	12.9	3	9.7	1	3.2
	B	No	26	78.8	27	90.0	28	93.3
		Sí	7	21.2	3	10.0	2	6.7

Tabla 13: Cambios estadísticos observados en los ambos grupos en los signos del borde palpebral observados en la lámpara de hendidura.

Variable	Cambio	Grupo	N	Dif	[Int. conf. 95%]		Valor p
Borde Palpebral Engrosado	Pre-Rev1	A	31	-9.7	-32.5	13.1	0.5791
		B	30	-13.3	-34.0	7.3	0.3428
	Pre-Rev2	A	31	0.0	-17.9	17.9	1.0000
		B	30	-40.0	-66.1	-13.9	0.0060
Irregularidad del Margen Palpebral	Pre-Rev1	A	31	3.2	-15.7	22.2	1.0000
		B	29	-6.9	-20.4	6.6	0.6171
	Pre-Rev2	A	31	-9.7	-28.6	9.3	0.5050
		B	29	-27.6	-46.7	-8.5	0.0133
Desplazamiento anterior Unión Monocutánea	Pre-Rev1	A	31	0.0	0.0	0.0	NA
		B	30	-3.3	-3.3	3.2	1.0000
	Pre-Rev2	A	31	3.2	-3.1	9.5	1.0000
		B	30	-3.3	-9.9	3.2	1.0000
Desplazamiento Posterior Unión Monocutánea	Pre-Rev1	A	31	-6.5	-26.4	13.5	0.7518
		B	30	-23.3	-42.9	-3.7	0.0455
	Pre-Rev2	A	31	-12.9	-34.8	9.0	0.3865
		B	30	-40.0	-64.4	-15.6	0.0033
Número de Orificios	Pre-Rev1	A	31	19.4	-2.5	41.3	0.1489
		B	30	33.3	10.7	56.0	0.0094
	Pre-Rev2	A	31	16.1	2.0	30.3	0.0736
		B	30	53.3	27.2	79.5	0.0002
Capping	Pre-Rev1	A	31	-12.9	-30.8	5.0	0.2888
		B	30	-16.7	-38.3	5.0	0.2278
	Pre-Rev2	A	31	-25.8	-45.8	-5.8	0.0269
		B	30	-33.3	-57.8	-8.9	0.0162
Poutting	Pre-Rev1	A	31	-16.1	-32.9	0.6	0.1306
		B	30	-33.3	-56.0	-10.7	0.0094
	Pre-Rev2	A	31	-35.5	-56.5	-14.5	0.0026
		B	30	-56.7	-85.1	-28.2	0.0002
Desplazamiento Posterior de orificios	Pre-Rev1	A	31	0.0	-17.9	17.9	1.0000
		B	30	-16.7	-36.3	2.9	0.1824
	Pre-Rev2	A	31	3.2	-13.5	20.0	1.0000
		B	30	-40.0	-64.4	-15.6	0.0033
Obliteración o estrechamiento de orificios	Pre-Rev1	A	31	-9.7	-28.6	9.3	0.5050
		B	30	-13.3	-31.8	5.1	0.2888
	Pre-Rev2	A	31	-12.9	-32.9	7.1	0.3428
		B	30	-26.7	-47.3	-6.0	0.0269
Orificios Opacos	Pre-Rev1	A	31	-29.0	-48.0	-10.1	0.0077
		B	30	-20.0	-38.5	-1.5	0.0771
	Pre-Rev2	A	31	-19.4	-39.3	0.6	0.1138
		B	30	-23.3	-42.9	-3.7	0.0455
Chalazión	Pre-Rev1	A	31	-6.5	-15.4	2.5	0.4795
		B	30	-3.3	-14.6	8.0	1.0000
	Pre-Rev2	A	31	3.2	-10.9	17.4	1.0000
		B	30	10.0	-7.3	27.3	0.4497
Expresión glandular. Secreción Limpia	Pre-Rev1	A	31	12.9	-5.0	30.8	0.2888
		B	30	56.7	29.7	83.6	0.0001
	Pre-Rev2	A	31	22.6	3.6	41.5	0.0455
		B	30	70.0	38.7	101.3	0.0000
Expresión glandular. Secreción Turbia	Pre-Rev1	A	31	-16.1	-42.2	9.9	0.3320
		B	30	-33.3	-57.8	-8.9	0.0162
	Pre-Rev2	A	31	-12.9	-30.8	5.0	0.2888
		B	30	-56.7	-83.6	-29.7	0.0001
Expresión glandular. Secreción Granular	Pre-Rev1	A	31	6.5	-15.5	28.4	0.7728
		B	30	-13.3	-31.8	5.1	0.2888
	Pre-Rev2	A	31	-6.5	-21.9	9.0	0.6831

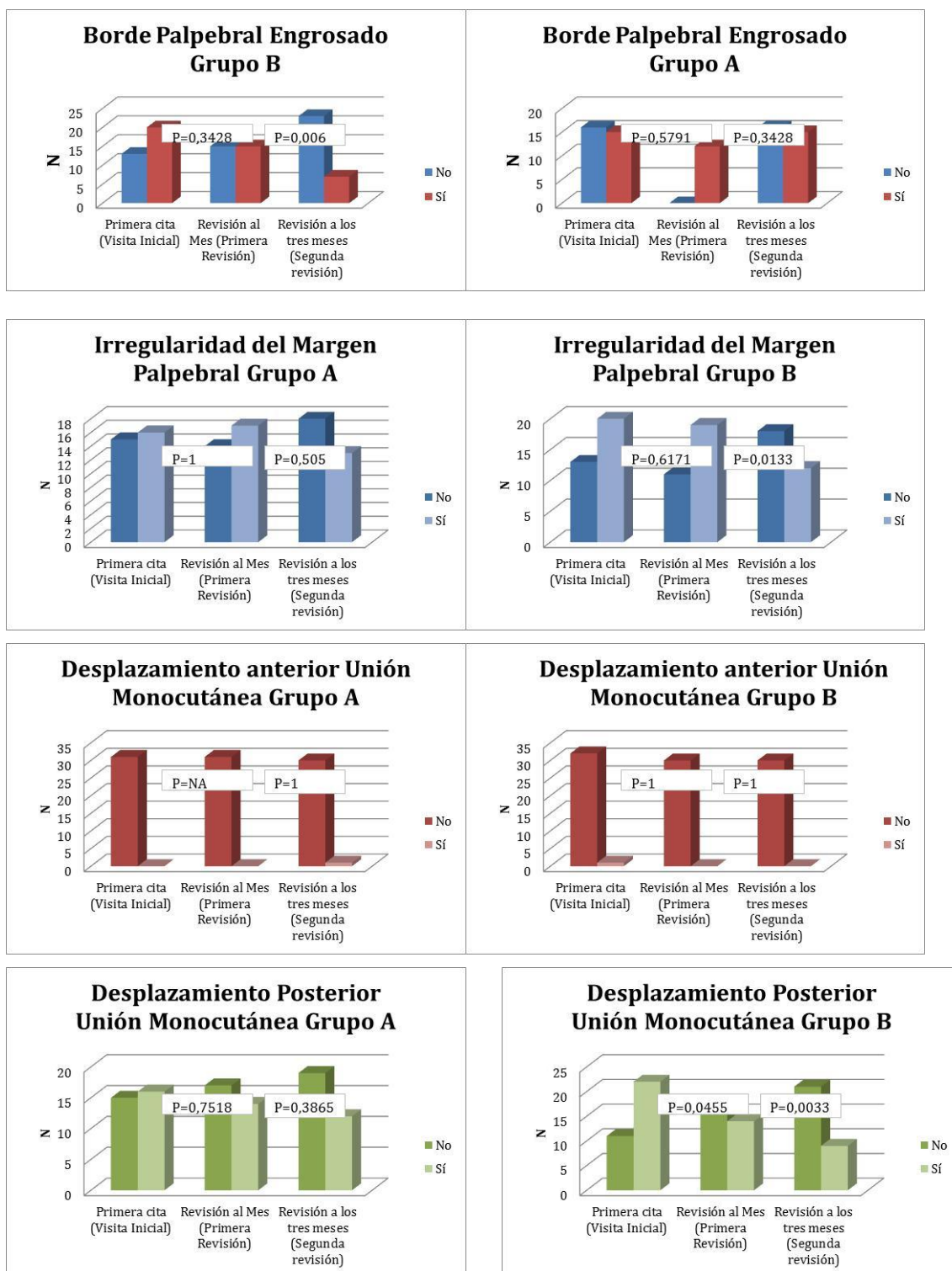
Variable	Cambio	Grupo	N	Dif	[Int. conf. 95%]		Valor p
		B	30	-26.7	-45.1	-8.2	0.0133
Expresión glandular. Secreción Espesa	Pre-Rev1	A	31	-3.2	-14.2	7.7	1.0000
		B	30	0.0	-9.2	9.2	1.0000
	Pre-Rev2	A	31	-9.7	-20.6	1.3	0.2482
		B	30	0.0	-9.2	9.2	1.0000
Pestañas grasientas adheridas entre sí	Pre-Rev1	A	31	-9.7	-26.4	7.1	0.4497
		B	30	-33.3	-57.8	-8.9	0.0162
	Pre-Rev2	A	31	-32.3	-57.5	-7.0	0.0244
		B	30	-53.3	-81.1	-25.6	0.0004
Escamas blandas en raíz de las pestañas	Pre-Rev1	A	31	-6.5	-28.4	15.5	0.7728
		B	30	-26.7	-49.3	-4.0	0.0433
	Pre-Rev2	A	31	-12.9	-34.8	9.0	0.3865
		B	30	-36.7	-58.3	-15.0	0.0026
Eritema en borde palpebral	Pre-Rev1	A	31	-38.7	-64.0	-13.4	0.0060
		B	30	-50.0	-76.9	-23.1	0.0007
	Pre-Rev2	A	31	-32.3	-57.5	-7.0	0.0244
		B	30	-60.0	-87.7	-32.3	0.0001
Escamas Duras Collaretes	Pre-Rev1	A	31	-3.2	-22.2	15.7	1.0000
		B	30	-10.0	-27.3	7.3	0.4497
	Pre-Rev2	A	31	3.2	-13.5	20.0	1.0000
		B	30	-20.0	-36.0	-4.0	0.0412
Telangiectasias	Pre-Rev1	A	31	-16.1	-37.1	4.8	0.2278
		B	30	-30.0	-51.7	-8.3	0.0159
	Pre-Rev2	A	31	-12.9	-28.4	2.6	0.2207
		B	30	-26.7	-49.3	-4.0	0.0433
Distiquiasis	Pre-Rev1	A	31	0.0	-8.9	8.9	1.0000
		B	30	3.3	-8.0	14.6	1.0000
	Pre-Rev2	A	31	6.5	-6.2	19.1	0.6171
		B	30	-6.7	-15.9	2.6	0.4795
Triquiasis	Pre-Rev1	A	31	0.0	0.0	0.0	NaN
		B	30	3.3	-3.2	9.9	1.0000
	Pre-Rev2	A	31	3.2	-3.1	9.5	1.0000
		B	30	0.0	0.0	0.0	NaN
Madarosis	Pre-Rev1	A	31	-3.2	-14.2	7.7	1.0000
		B	30	-6.7	-22.7	9.3	0.6831
	Pre-Rev2	A	31	-9.7	-20.6	1.3	0.2482
		B	30	-10.0	-24.6	4.6	0.3711

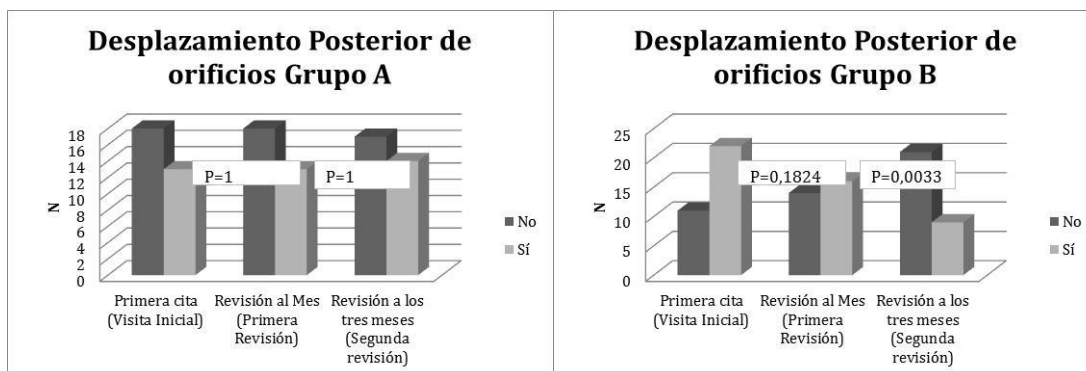
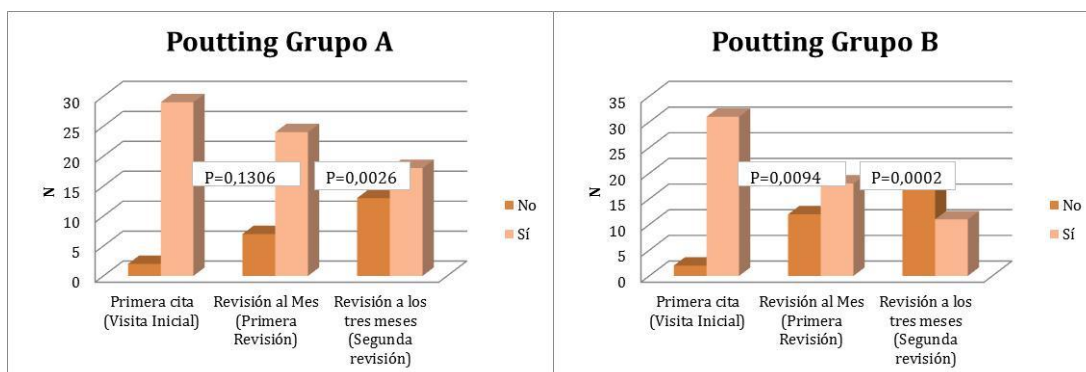
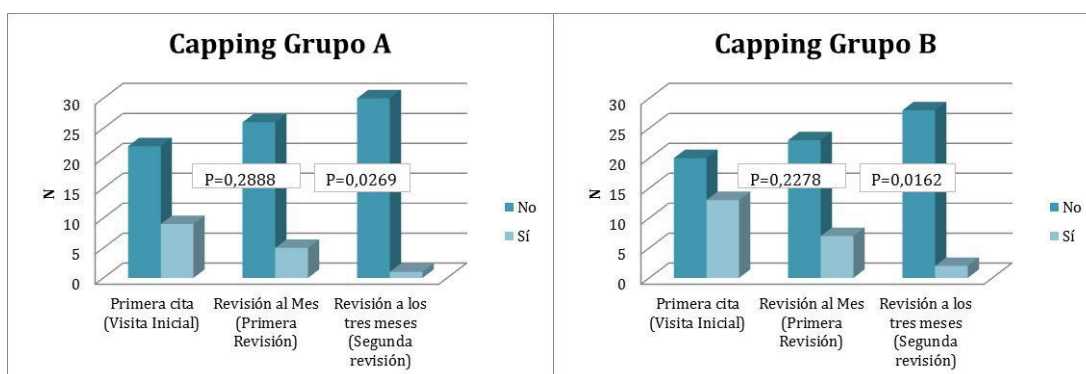
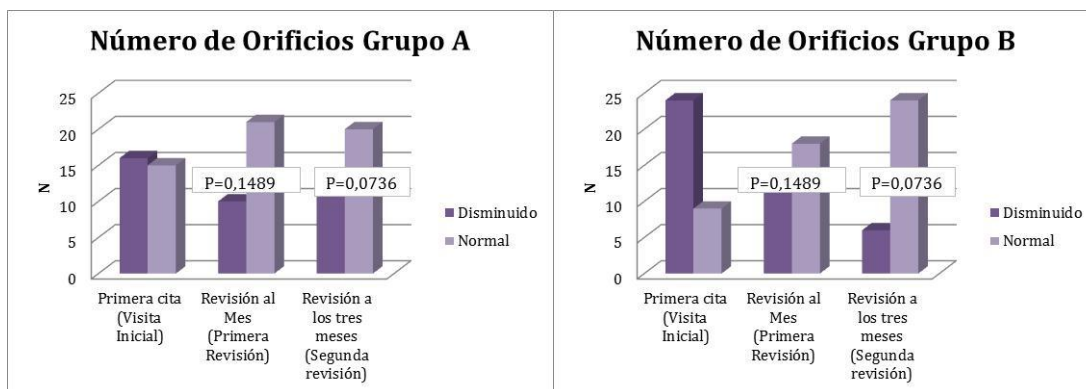
La tabla resume los cambios que se observan en cada signo de blefaritis en las revisiones 1 y 2 con respecto a la visita inicial. Estos cambios se resumen mediante el número de pacientes y la diferencia media entre los porcentajes de pacientes con presencia del signo de blefaritis. Es decir, vemos que para el signo 1 las diferencias entre la revisión 1 y la situación inicial son -9.7 y -13.3 para los grupos A y B respectivamente. Esto quiere decir que, en comparación con la situación inicial, el porcentaje de pacientes que presentan el signo 1 en la revisión 1 es un 9.7 % inferior para el grupo A y un 13.3 % para el B. Al lado de la diferencia medias se muestra su intervalo de confianza al 95% y la p que indica si el cambio es estadísticamente significativo. Esta p se ha obtenido aplicando la prueba de McNemar que es una prueba para la comparación de porcentajes o proporciones de dos muestras dependientes.

Las siguientes figuras presentan de manera gráfica los resultados expuestos.

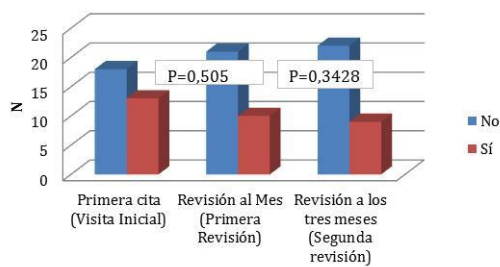
Figura 27: Signos.

Imágenes donde se observan de manera gráfica todos los signos observados en ambos grupos y con su correspondiente análisis estadístico.

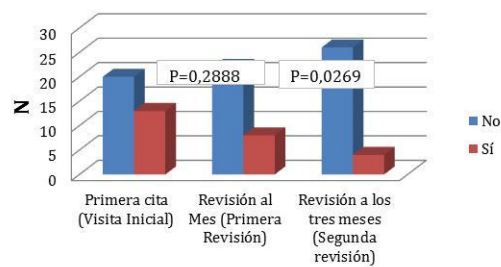




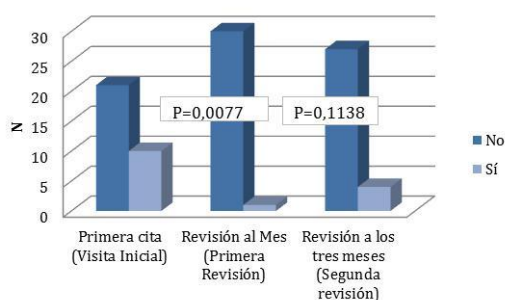
Obliteración o estrechamiento de orificios Grupo A



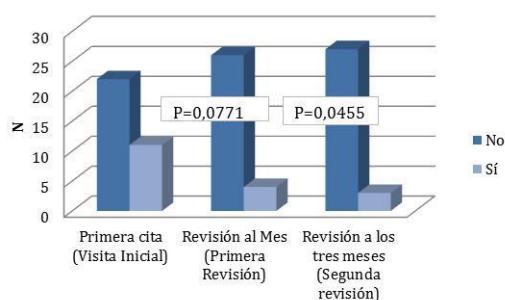
Obliteración o estrechamiento de orificios Grupo B



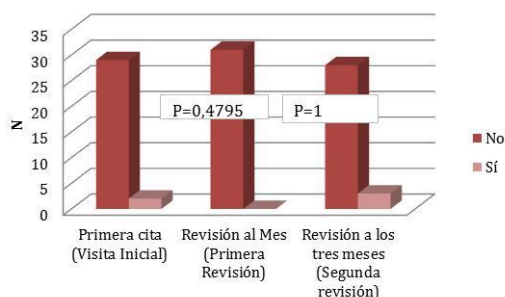
Orificios Opacos Grupo A



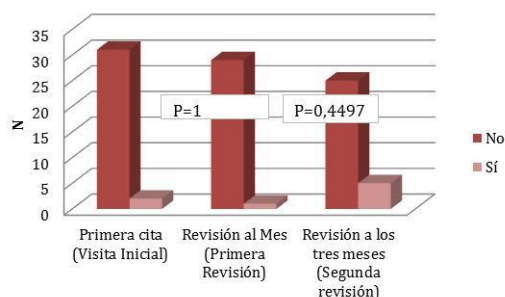
Orificios Opacos Grupo B



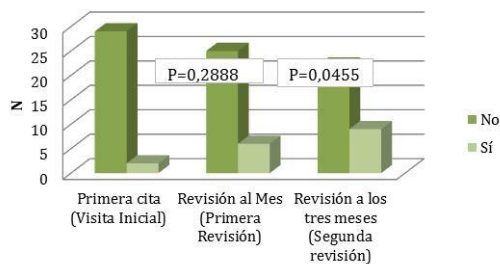
Chalazión Grupo A



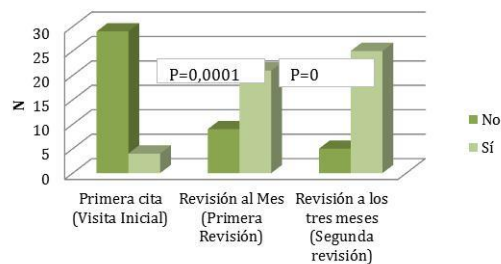
Chalazión Grupo B

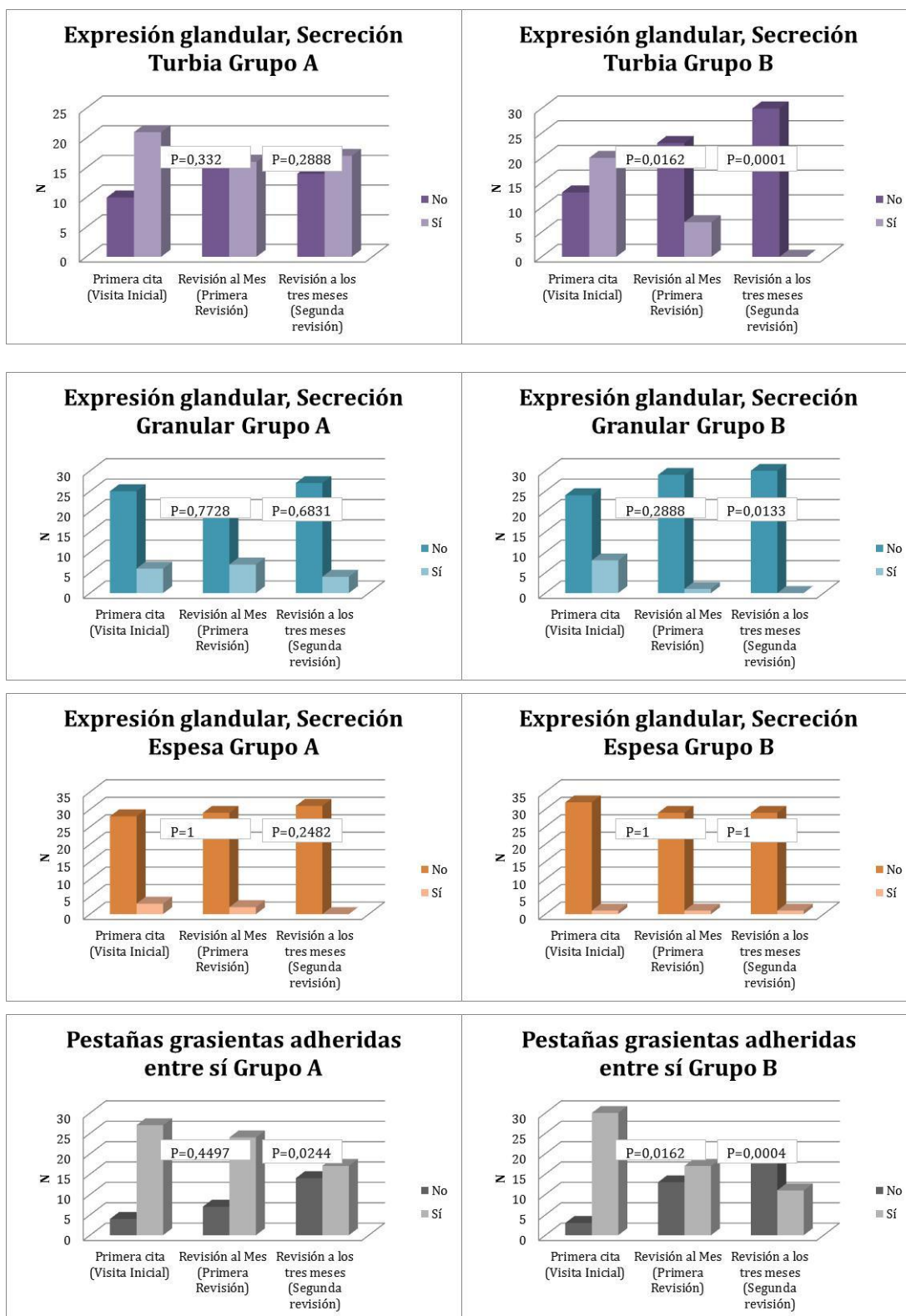


Expresión glandular, Secreción Limpia Grupo A

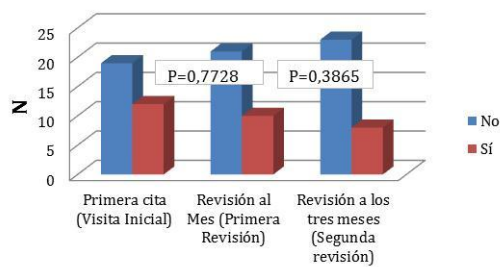


Expresión glandular, Secreción Limpia Grupo B

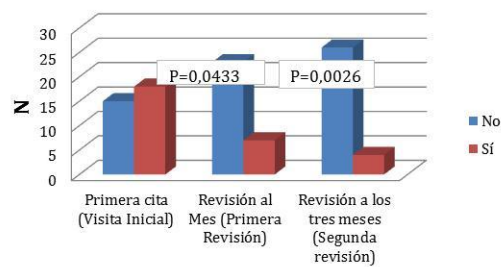




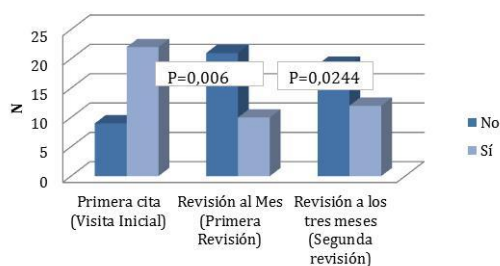
Escamas blandas en raíz de las pestañas Grupo A



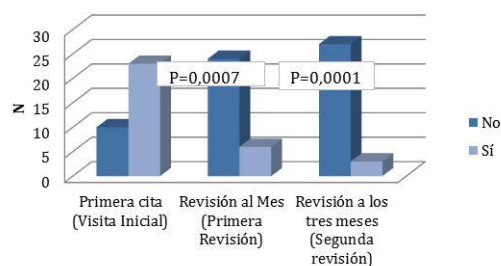
Escamas blandas en raíz de las pestañas Grupo B



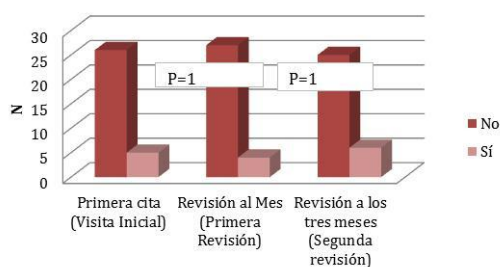
Eritema en borde palpebral Grupo A



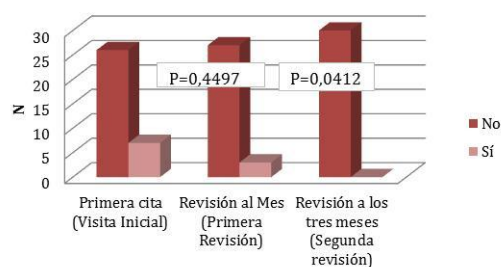
Eritema en borde palpebral Grupo B



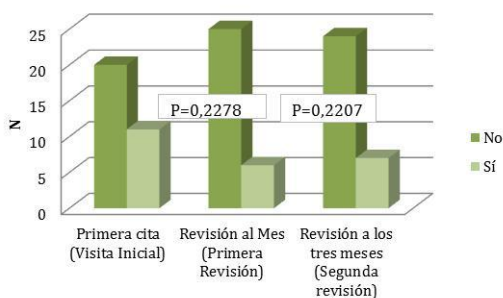
Escamas Duras Collaretes Grupo A



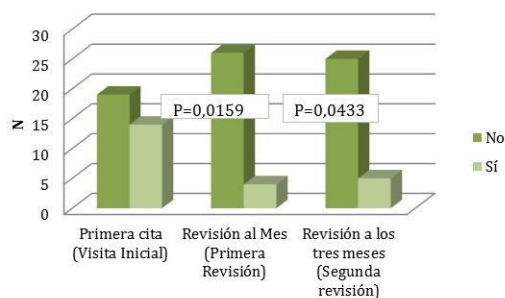
Escamas Duras Collaretes Grupo B

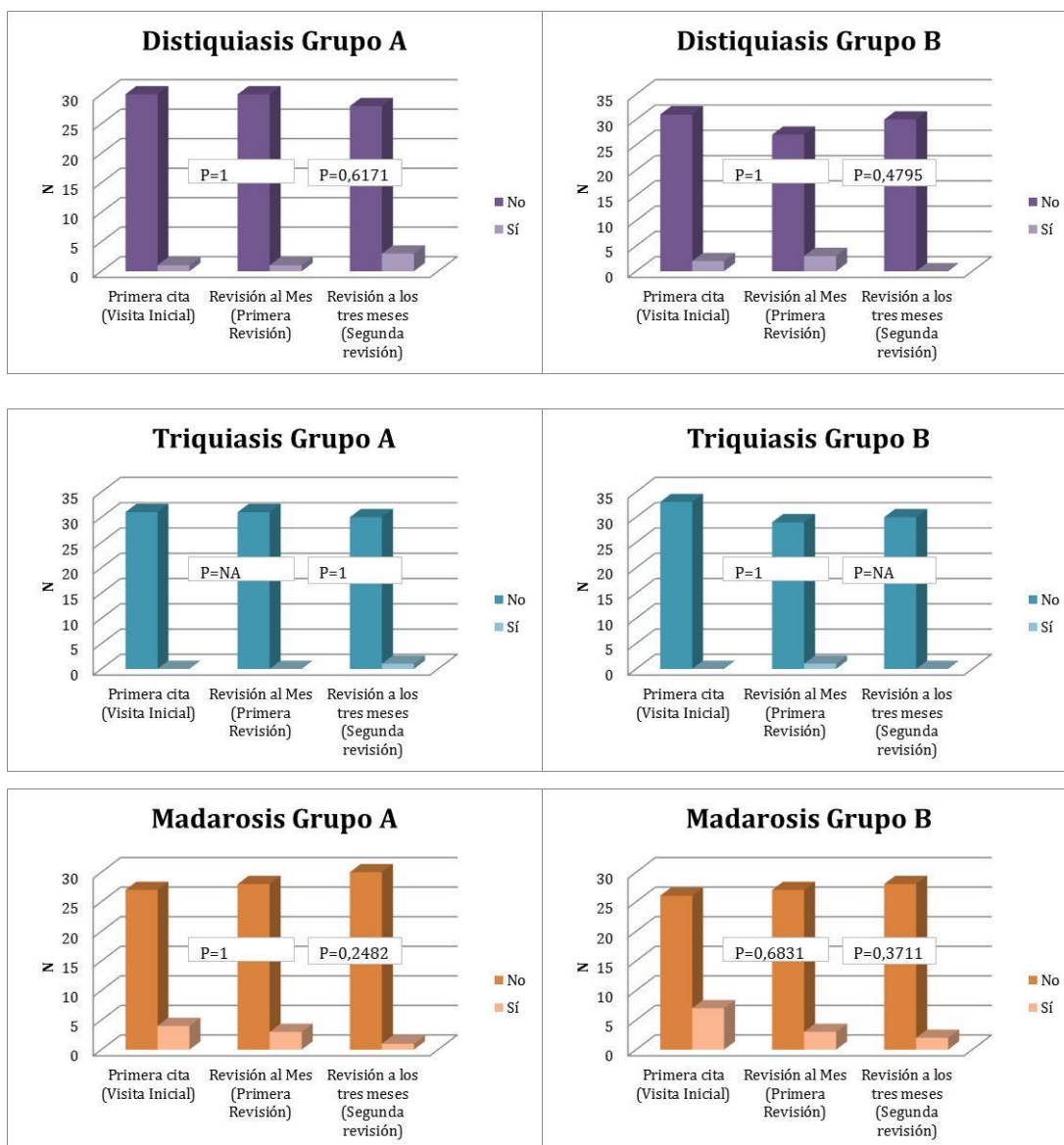


Telangiectasias Grupo A



Telangiectasias Grupo B





Conclusión

Los principales hallazgos en este estudio han sido el aumento del tiempo de ruptura lagrimal (TBUT) y la disminución del eritema del borde palpebral en el grupo suplementado con respecto al grupo placebo. El TBUT alterado, condición *sinequanun* de diagnóstico de la DGM y el eritema del borde palpebral, signo indirecto de presencia de inflamación. Estas observaciones, de manera conjunta es una manera de observar la evolución de estos pacientes en el día a día en la consulta, cuando el tiempo y los medios no permiten una exploración exhaustiva de los mismo.

V. La eficacia y la tolerabilidad de los suplementos dietéticos con una combinación de ácidos grasos omega-3 y antioxidantes en el tratamiento de los síntomas de ojo seco: resultados de estudio prospectivo

Effectiveness and tolerability of dietary supplementation with a combination of omega-3 polyunsaturated fatty acids and antioxidants in the treatment of dry eye symptoms: results of a prospective study

Andrea Oleñik

On behalf of the Dry
Eye Clinical Study Group
(DECSG)

Ophthalmology Department,
Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain

Background: We assessed the effectiveness and tolerability of a dietary supplement based on the combination of omega-3 essential fatty acids and antioxidants on dry eye-related symptoms.

Methods: A total of 905 patients (72% women, median age 60 years) with dry eye syndrome and using artificial tears to relieve symptoms participated in an open-label prospective intervention study. They were recruited during a routine ophthalmological appointment. Patients were instructed to take three capsules/day of the nutraceutical formulation (Brudysec® 1.5 g) for 12 weeks. Dry eye symptoms (categorized as 0, none; 1, mild; 2, moderate; and 3, severe) included scratchy and stinging sensation in the eyes, eye redness, grittiness, painful eyes, tired eyes, grating sensation, and blurry vision.

Results: The mean intensity of dry eye symptoms varied from 1.1 (\pm standard deviation [SD] 0.9) for painful eyes to 2.0 (0.9) for grittiness, with a mean value of 11.9 (4.8) for all symptoms together. At week 12, all individual symptoms improved significantly ($P < 0.001$). The mean value for all symptoms together decreased from a mean value of 11.9 (\pm SD 4.8) at baseline to 6.8 (\pm SD 4.5) after 12 weeks of treatment ($P < 0.001$). There was a decrease in the percentage of patients in which dry eye symptoms predominated nearly all the time (53.5% versus 34.1%). A total of 68.1% of patients reported better tolerance to contact lenses after treatment. The mean number of daily instillations of artificial tears also decreased significantly ($3.8 \pm$ SD 1.6] versus $3.3 \pm$ SD 1.6], $P < 0.001$). A total of 634 patients (70.1%) did not report any adverse events. In the remaining patients with adverse events, the most frequent was fish-tasting regurgitation in 13.5% of cases, followed by nausea in 4.9%, diarrhea in 1.3%, and vomiting in 0.3%.

Conclusion: Dietary supplementation with a combination of omega-3 essential fatty acids and antioxidants was an effective treatment for dry eye.

Keywords: antioxidants, Brudysec 1.5 g, dry eye symptoms, nutraceuticals, omega-3, polyunsaturated fatty acids

Introduction

Ocular surface dysfunction (OSD) is a multifactorial condition that results in signs and symptoms of dry eye, which induces inflammation and discomfort.¹ The lacrimal gland is the major contributor to the aqueous layer of the tear film which consists of water, electrolytes, and proteins. The amount and composition of this layer is critical for the health, maintenance, and protection of the ocular surface.² Dry eye disease is also called keratoconjunctivitis sicca or dysfunctional tear syndrome.³ Epidemiological

Correspondence: Jaume Borrás
Riera Sant Miquel 3, 2^o 4^a,
E-08006 Barcelona, Spain
Tel +34 93 217 0366
Fax +34 93 217 7841
Email 20513jbf@comb.cat

studies have shown that the prevalence of dry eye varies from 5% to 34% at different ages, with a higher incidence in older subjects.⁴ In 2007, the International Dry Eye WorkShop defined it as:

[...] a multifactorial disease of the tears and ocular surface that results in symptoms of discomfort, visual disturbance, and tear film instability with potential damage to the ocular surface. It is accompanied by increased osmolarity of the tear film and inflammation of the ocular surface.⁵

The newer definition emphasizes symptoms and global mechanisms, while recognizing the multifactorial nature of dry eye disease.

The tear film, comprised of lipids (cholesteryl esters, triglycerides, and unsaturated fatty acids),⁶ water, and mucous, acts not only as a lubricant and nutritional source, but also as the source of the regulatory factors for the maintenance and repair of the corneal epithelium.⁷ Essential polyunsaturated fatty acids omega-3 (ω -3) and omega-6 (ω -6) are the precursors of eicosanoids, which are locally acting hormones that, among other actions, mediate the inflammatory processes.^{8,9} Omega-3 essential fatty acids include alpha linoleic acid, eicosapentaenoic acid, and docosahexaenoic acid (DHA).^{10,11} They are found in cold water fish, including salmon, sardines, tuna, mackerel, and herring, and flaxseed oil.^{8,12} The omega-6 group includes linoleic acid and its derivatives. Recently, fatty acid supplementations have shown promise in dry eye therapy because of their anti-inflammatory effects.¹³ However, evidence of the efficacy of omega-3 supplements in treating dry eye is scarce^{8,14-19} and further studies are needed to substantiate existing evidence for the use of these supplements in the improvement of dry eye syndrome.

The purpose of this open-label intervention study was to assess the effectiveness and tolerability of oral supplementation with a combined formulation of omega-3 essential fatty acids and antioxidants on dry eye-related symptoms, and to determine whether treatment with this nutraceutical formulation can improve treatment with artificial tears.

Materials and methods

Patients of both sexes, aged 16 years or older, on current treatment with artificial tears due to dry eye disease were invited by their ophthalmologist to participate in an open-label, intervention, noncomparative study during a routine ophthalmological appointment in conditions of daily practice. The primary objective of the study was to assess the effectiveness of an oral nutraceutical formulation based on omega-3 and antioxidants in the relief of dry eye-related symptoms. Secondary objectives

were as follows: 1) to assess whether this oral formulation could improve the results of treatment with artificial tears, and 2) to evaluate the tolerability of the product. The duration of treatment was 12 weeks. Patients with fish allergy, history of bariatric surgery for morbid obesity, ocular disorders requiring the use of eye drops other than artificial tears, and those deemed unable to participate in the study according to the clinician's criteria were excluded. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki for the protection of human subjects, and written informed consent was obtained from all participants.

Ophthalmologists all over the country were invited to participate voluntarily in the study by the sales division of the pharmaceutical company who manufacture the supplement (Brudysec® 1.5 g; Brudy Laboratories, Barcelona, Spain). The composition of the supplement formulation is shown in Table 1. Between September 1, 2012 and December 31, 2012, eligible patients who agreed to take part in the study were consecutively recruited by the participating ophthalmologists, with a total of 20 patients per clinician.

Patients were visited at baseline and at the end of the study (12 weeks). At the baseline visit (visit 0), the patient's eligibility was assessed, the informed consent form was signed, and the nutraceutical formulation was prescribed. Patients were instructed to take three capsules of Brudysec 1.5 g, one time daily with a main meal (excluding breakfast). Ophthalmologists paid special care to insist on the importance of adherence to the dietary supplement. Data recorded included demographics (age, sex), use of artificial tears and mean daily eye drops, use of medications to relieve dry eye symptoms and frequency of daily use (number of times the patient took the medication), use of contact lenses (categorized as yes/no) and mean daily wear (hours), as well as dry eye symptoms (categorized as 0, none; 1, mild; 2, moderate; and 3, severe) including scratchy and stinging sensation in the eyes, eye redness, grittiness, painful eyes, tired eyes (eye fatigue), grating sensation, blurry vision, and other. Patients were also asked if symptoms predominated in the morning, afternoon, evening, or nearly all the time. At baseline, patients were also instructed to discontinue any medication for dry eye and to use only the study nutraceutical formulation.

At the end of the study (week 12), data recorded included compliance with treatment ("Did you take the three capsules every day?"; categorized as always, some forgetfulness, much forgetfulness); "Have you noticed any change in symptoms" (categorized as yes or no); assessment of dry eye symptoms as at baseline visit; if contact lens wearer, mean daily wear (hours); better tolerance to contact lenses (categorized as yes

Table 1 Composition of Brudysec® 1.5 g

Composition	Per capsule	% recommended daily amount	Per three capsules	% recommended daily amount
Concentrated oil in ω -3 fatty acids	500 mg		1500 mg	
TG-DHA 70%	350 mg	–	1050 mg	–
EPA 8.5%	42.5 mg	–	127.5 mg	–
DPA 6%	30 mg	–	90 mg	–
Vitamins				
Vitamin A (retinol)	133.33 μ g RE	16.66	400 μ g RE	50
Vitamin C (ascorbic acid)	26.7 mg	33	80 mg	100
Vitamin E (d- α -tocopherol)	4 mg TE	33	12 mg α -TE	100
Essential trace elements				
Zinc	1.6 mg	16.6	5 mg	50
Copper	0.16 mg	16.6	0.5 mg	50
Magnesium	0.33 mg	16.6	1 mg	50
Selenium	9.17 μ g	16.6	27.5 μ g	50
Other components				
Tyrosine	10.8 mg	–	32.5 mg	
Cysteine	5.83 mg	–	17.5 mg	
Glutathione	2 mg	–	6 mg	

Note: The percentage recommended daily amount of all nutrients is 250 mg of DHA (Regulation [EU] No. 432/2012 of the European Parliament and of the Council, of 16 May 2012).²³ Brudysec®; Brudy Laboratories, Barcelona, Spain.

Abbreviations: TG-DHA, triglyceride bound docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; DPA, docosapentaenoic acid; RE, retinol equivalents; TE, tocopherol equivalents.

or no); mean daily eye drops of artificial tears; tolerability to nutraceutical formulation (categorized as fish-tasting regurgitation, nausea, vomiting, diarrhea, none of the above); level of the patient's satisfaction (categorized as not at all satisfied, satisfied, very satisfied); and clinical assessment of the ophthalmologist (categorized as no improvement, mild improvement, great improvement). Patients could be withdrawn from the study of their own free will or according to the ophthalmologist's criteria due to adverse events or concomitant diseases that may require a specific nutritional treatment.

Statistical analysis

Differences of continuous variables between the visit 0 (baseline) and the visit at the end of treatment (week 12) were analyzed with the Wilcoxon signed-rank test for paired samples. Changes in each individual dry eye symptom between compliant patients (those who always took the three capsules a day) and noncompliant patients (those who reported some or much forgetfulness), as well as between contact lens and non-contact lens users were compared with the Mann–Whitney *U* test. Statistical significance was set at $P < 0.05$. Statistical analyses were performed with the R Project for Statistical Computing (R 3.0) program (<http://www.r-project.org/>).

Results

A total of 905 patients with dry eye symptoms participated in the study. Seventy-two percent of patients were women,

with a mean (standard deviation [SD]) age of 58.6 (15.4) years (range 16–101 years). Contact lens users accounted for 16.2% of the study population ($n=147$), with a mean (SD) daily wear of 9.2 (3.1) hours. All patients used artificial tears to relieve dry eye symptoms, with a daily mean (SD) of 3.3 (1.6) instillations of eye drops. As shown in Table 2, the mean intensity of dry eye symptoms varied from 1.1 (0.9) for painful eyes to 2.0 (0.9) for grittiness, with a mean value of 11.9 (4.8) for all symptoms together. More than 50% of patients reported to suffer from dry eye symptoms nearly all time and 20.3% reported predominance of symptoms in the afternoon.

At the end of the study period (week 12), all individual symptoms improved and in all cases, differences as compared with the baseline visit were statistically significant ($P=0.001$) (Figure 1). The mean value for all symptoms together decreased from a mean value of 11.9 (4.8) at baseline to 6.8 (4.5) after 12 weeks of treatment ($P < 0.001$).

In relation to changes of symptoms at the end of the study, 83.8% of patients reported improvement of symptoms. Also, there was a decrease in the percentage of patients in which OSD dry eye symptoms predominated nearly all the time (53.5% at baseline versus 34.1% after 3 months) and an increase in those reporting predominance of symptoms in the morning (13.1% versus 19.0%) (Figure 2). On the other hand, 68.1% of patients reported better tolerance to contact lenses after treatment, although the mean (SD) time of daily contact lens wear did not vary between baseline and at the final visit

Table 2 Description of variables at baseline (visit 0) in 905 patients with dry eye symptoms

	Data	
Sex		
Men, %		72.0
Women, %		28.0
Age, years, mean (SD)		58.6 (15.4)
Artificial tears, daily eye drops, mean (SD)		3.3 (1.6)
Daily use of medication for dry eye, mean (SD)		3.8 (1.6)
Contact lens users, number (%)		147 (16.2)
Daily wear, hours, mean (SD)		9.2 (3.1)
	Baseline (visit 0)	Visit at 12 weeks
Dry eye symptoms, mean (SD)		
Scratchy	1.5 (1.0)	0.9 (0.7)
Stinging sensation	1.7 (1.0)	1.0 (0.7)
Eye redness	1.6 (1.0)	0.9 (0.7)
Grittiness	2.0 (0.9)	1.1 (0.7)
Painful eyes	1.1 (0.9)	0.7 (0.7)
Tired eyes	1.4 (1.1)	0.8 (0.7)
Grating sensation	1.6 (1.0)	0.9 (0.7)
Blurry vision	1.2 (0.9)	0.7 (0.7)
Predominance of symptoms, %		
Morning	13	
Afternoon	21.3	
Evening	12.2	
Nearly all the time	53.5	

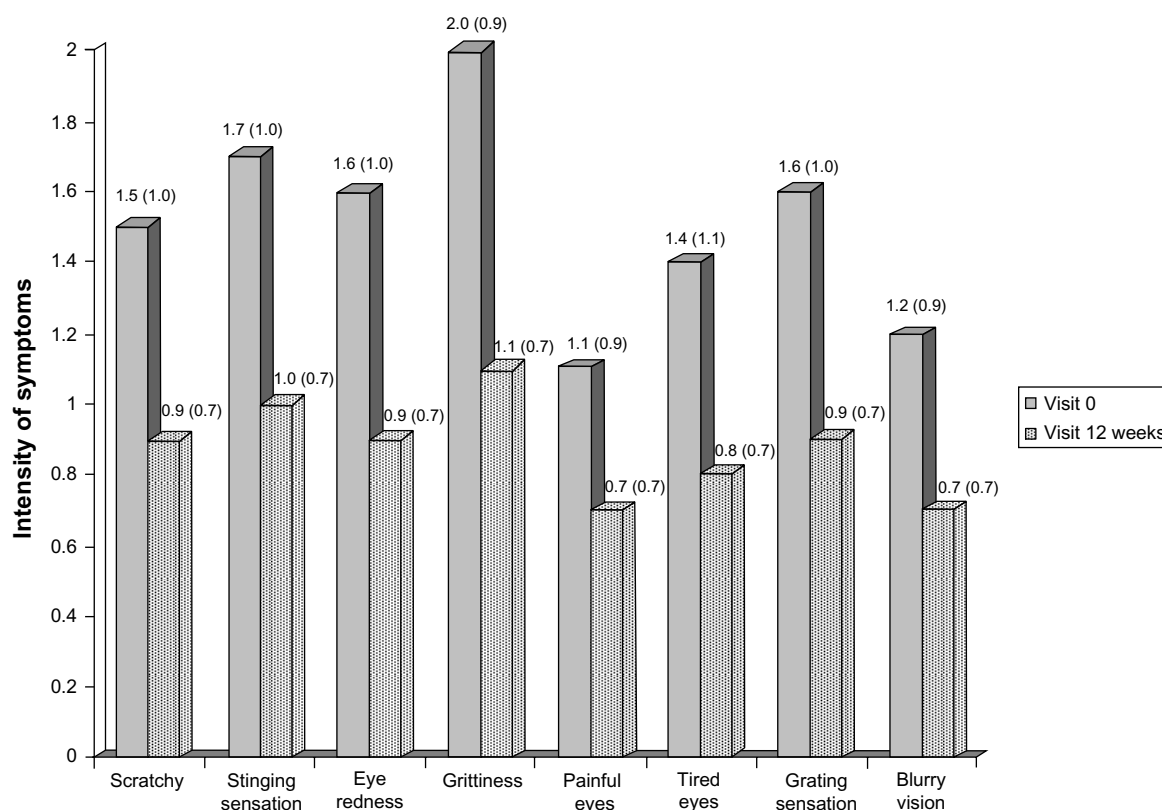
Abbreviation: SD, standard deviation.

(9.2 [3.1] versus 9.7 [3.0] hours, $P=0.164$). The mean (SD) number of daily instillations of artificial tears also decreased significantly (3.8 [1.6] versus 3.3 [1.6], $P<0.001$).

In relation to compliance with treatment, 40.1% of patients reported having taken the three capsules always, 51.2% reported some forgetfulness, and only 8.7% reported much forgetfulness. A total of 634 patients (70.1%) did not report any adverse events. In the remaining patients, in whom adverse events occurred, the most frequent was fish-tasting regurgitation in 13.5% of cases, followed by nausea in 4.9%, diarrhea in 1.3%, and vomiting in 0.3%. None of the patients were withdrawn from the study because of adverse events.

The level of patient satisfaction and ophthalmologist's opinion regarding clinical improvement of dry eye symptoms coincided, with only 17.9% of patients being "not at all satisfied with treatment" and 12.2% of ophthalmologists considering "no improvement of symptoms" (Table 3). The percentage of patients who were satisfied or very satisfied with treatment and ophthalmologists reporting improvement or large improvement of symptoms was similar (82.1% and 87.8%, respectively).

When patients were divided into the groups of compliant (always took the three capsules daily) and noncompliant

**Figure 1** Changes in individual symptoms of dry eye before and after 12 weeks of treatment with Brudysec® 1.5 g.

Note: Data expressed as mean and standard deviation ($P<0.001$ for all comparisons). Brudysec®; Brudy Laboratories, Barcelona, Spain.

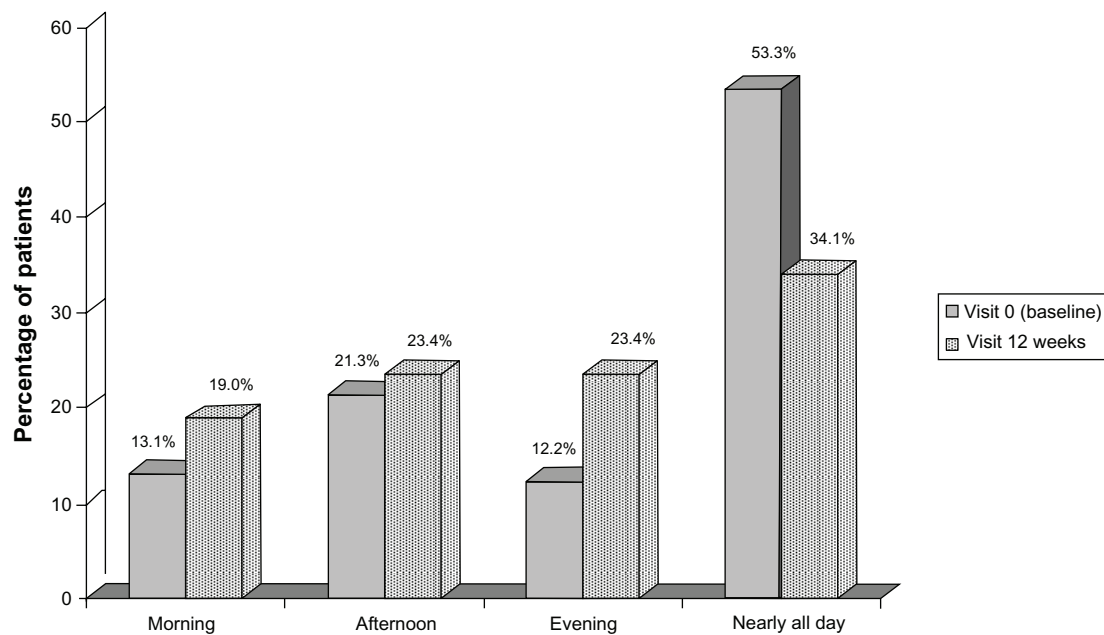


Figure 2 Differences in the predominance of dry eye symptoms during the day before and after 12 weeks of treatment with Brudysec® 1.5 g.
Note: Data expressed as percentage of patients. Brudysec®; Brudy Laboratories, Barcelona, Spain.

patients (some and much forgetfulness), differences between mean (SD) values at baseline and at the end of treatment were only statistically significant for symptoms of grittiness (1.02 [0.92] versus 0.80 [0.83], $P=0.001$) and grating sensation (0.76 [0.83] versus 0.61 [0.82], $P=0.007$). The comparison of contact lens uses and nonusers showed significant differences for eye redness (0.79 [0.77] versus 0.67 [0.88], $P=0.042$) and blurry vision (0.64 [0.73] versus 0.53 [0.76], $P=0.037$).

Discussion

In an open-label prospective design, carried out in routine daily practice, this study provides evidence of the beneficial effect of oral supplementation with a nutraceutical formulation based on the combination of omega-3 fatty acids, vitamins, and essential trace elements to relieve symptoms of dry eye syndrome. In a large study population of 905 patients, who were users of artificial tears to treat dry eye, a 3-month treatment of the supplement prescribed as three capsules a

day was associated with a clinical improvement of all characteristic symptoms of dry eye (scratchy and stinging sensation, pain, redness, blurry vision, etc), with statistically significant differences for all comparisons between end of treatment and baseline. It has been shown that omega-3 essential fatty acids have an anti-inflammatory action in the lacrimal gland, preventing apoptosis of the secretory epithelial cells, and that supplementation clears meibomitis-increasing tear secretion from the lacrimal gland, and allows a thinner, more elastic lipid layer to protect the tear film and cornea.²⁰ Also, omega-3 and omega-6 cannot be synthesized in the body and must be obtained from diet; as a result, many dieticians are encouraging the population to incorporate omega-3 into their diet.²¹

This study has been preceded by three other clinical trials.^{15,17,22} These clinical trials included limited samples of patients suffering OSD due to dry eye. Two of them^{15,17} were prospective, comparative, open trials including a control group, and the third one²² was a double blind placebo-controlled trial. In the three previous studies, dry eye diagnosis was made both with a validated symptomatology questionnaire (Ocular Surface Disease Index [OSDI] questionnaire) and by evaluating the clinical objective signs. The patients of previous trials evidenced a significant improvement in the dry eye symptoms. These positive signs should be attributable to the beneficial influence of omega-3 supplementation.

Thus, the present study aimed to assess the patient's level of satisfaction, based on three previous clinical trials (with con-

Table 3 Patients' level of satisfaction and clinician's opinion of clinical improvement after 12 weeks of treatment with Brudysec® 1.5 g

	Patients (%)	Ophthalmologists (%)
Not at all satisfied	17.9	
Satisfied	53.0	
Very satisfied	29.1	
No improvement		12.2
Mild improvement		46.7
Large improvement		41.1

Note: Brudysec®; Brudy Laboratories, Barcelona, Spain.

trols and placebo), but in this trial we focused on a large sample of patients having a diagnostic of OSD. In the present protocol, we considered patients having been already diagnosed with dry eye and who had an artificial tear prescribed, but without reaching an adequate relief of their symptomatology.

As a result of treatment with omega-3 supplementation, better tolerance to contact lenses was reported, but the mean time of contact lens wear was similar at baseline and at week 12. Although all symptoms of dry eye improved significantly as compared with the baseline, in the subset of contact lens users, improvements in eye redness and blurry vision were significantly higher than in nonusers. It may be argued that these symptoms are common among contact lens wearers so that the range of improvement for these symptoms may be greater than in non-wearers.

We did not assess clinical signs during the trial, because a positive result was already expected. Their improvement were noticed and accepted as a positive influence of omega-3 fatty acids in OSD based on our previous studies.^{15,17,22} This observational trial has evaluated the degree of patient compliance by means of a questionnaire with three possible answers about patient's daily supplementation: never forgotten (40.1%), occasionally forgotten (51.2%), and quite often forgotten (8.7%). The quantification of compliance by the patient report is a limitation of the study, in particular because the assessment of some and much forgetfulness is imprecise. However, comparison of compliant and noncompliant subgroups showed improvement in dry eye symptoms especially in the grittiness and grating sensation, before (baseline) and after (3 months later) treatment with the nutraceutical formulation of omega-3, despite some doses being missed. Besides, we also evaluated the level of severity (no symptoms, mild, moderate, or severe) and the temporal predominance (morning, noon, night, or during all day).

Dietary supplementation with omega-3 essential fatty acids has proved to be effective in the treatment of dry eye syndrome. In a randomized, double-blind trial of 45 patients with dry eye syndrome assigned to two capsules/day of omega-3 (each containing 180 mg eicosapentaenoic acid and 120 mg DHA) (n=33) or placebo (n=31) for 30 days, consumption of omega-3 fatty acids was associated with a decrease in the rate of tear evaporation, an improvement in dry eye symptoms, and an increase in tear secretion.¹⁴ In a study of patients on long-term treatment with antihypertensive eye drops with glaucoma and dry eye disorders, in which the oral supplement was Brudysec 1.5 g (the same as used in our patients), the main signs and symptoms of dry eye were significantly improved after 3 months of treatment as

compared to unsupplemented patients.¹⁷ In a study by Oleňík et al²² in which the effect of Brudysec 1.5 g for 3 months was assessed in the treatment of dysfunction of the meibomian gland, the mean OSDI, tear breakup time, lid margin inflammation, and meibomian gland expression showed significant improvement from baseline values. Also, Pinazo-Durán et al¹⁵ demonstrated that mediators of expression levels of inflammation and immune response (cytokines/chemokines) in reflex tear samples showed different expression patterns in subjects with dry eye disorders, and that these patterns changed in response to oral intake of Brudysec 1.5 g over 3 months.

This study also confirms the tolerability and safety of the omega-3 dietary supplement. We studied the possible gastrointestinal adverse effects derived from a relative high DHA daily dose. No serious adverse events arose during the study. Digestive upset, particularly fish-tasting regurgitation was the most frequent side effect. In a study by Oleňík et al,²² digestive symptoms developed during the first month of treatment, and patients recovered immediately after stopping the medication. In our study, none of the participants discontinued the nutraceutical supplement because of adverse events.

The present results should be interpreted taking into account some limitations of the study, especially the open-label design; although the large number of participants is a strength of the study, as well as the fact that the data obtained is applicable to daily clinical practice. Next steps and future assessments should be aimed at the evaluation of the evolution of the objective clinical signs. The lack of control over dietary intake of the subjects was among the limitations of the study. Based on the three previous clinical trials (with controls^{15,17} and placebo²²) the present study is aimed to assess the patients' level of satisfaction after the addition of the supplementation to the use of an artificial tear, but focussing our conclusions on a large sample of patients with OSD diagnostic.

Conclusion

This study, carried out in a large group of patients using artificial tears to relieve dry eye symptoms, has shown that dietary supplementation with a combination of omega-3 essential fatty acids and antioxidants was an effective adjunctive treatment. A statistically significant improvement in dry eye symptoms after 3 months of treatment was demonstrated. Further studies with a longer treatment period are suggested to observe the long-term effectiveness and tolerability of this supplement in the improvement of dry eye syndrome.

Acknowledgments

The author would like to thank Dr Jaume Borrás for his coordination and monitoring of the trial, to Sergi Mojal for performing the statistical analysis, and to Marta Pulido, MD, for editing the manuscript and for her editorial assistance.

Members of the DECSG: Mahmoud Zabad Wehbi, Caravaca, Murcia; Constanza García Torres, Lorca, Murcia; Emilia Sánchez Blanque, M^a Dolores López Bernal, María Dolores Miranda Rollón, José Grech Ríos, Encarnación Díaz Guía, Murcia; Juan José Mondéjar García and Javier Clavel Laria, Elche, Alicante; Anouska Rombouts Matamala, Marta Nadal Vall, Isabel Romagosa Robles, Baschir El Hayek Abu-Foul, Luís Fernández Vega Cueto, Susana García Garzón, Abdulrahman Kabbani Bota, Verónica Ribas González, Aníbal Gallardo Pisón, María Iglesias Álvarez, Ángela Ding Wu, Fuad Hajjar Sayegh, Paloma Martínez de Carneros Llorente, Kattia Milagros Llanos Rotta, Mónica Vázquez de los Ríos, and Hassane Usmod Ismail Hamed, Barcelona; Mariona Darné Freixenet, Girona; Eduardo Conesa Hernández, Eloisa Mejías González, José E Zamora Barrios, Mariano Royo Sans, Luciano A Donzis, Antonio Pérez Esteban, Javier Benítez Herreros, Alejandro Portero Benito, and Mahmoud Said Farah Diab, Madrid; Carlos Izquierdo Rodríguez, Alcalá de Henares, Madrid; Núria Soler Lluis, Reus, Tarragona; José María Gutiérrez Iglesias, Sevilla; Luís Miguel Sádaba Echarri, Pamplona, Navarra; Alesander Bilbao Urtiaga, Amagoia Arteagabeitia González, and Ederne Etxeandía Guisasola, Bilbao, Bizkaia; David Rodríguez Feijoo, Vitoria, Alava; J Antonio Quevedo Aconto, Cádiz; Francesca Majoral Masana, Lleida; Ricardo Ramón, Luís Alonso Muñoz, Roberto Arranz, and Patricia Bayo Calduch, Valencia; David Pérez Silguero, Las Palmas de Gran Canaria; Aritz Bidaguren Urbiet, San Sebastián-Donosti, Guipúzcoa; Laura Martínez Pérez, Santiago de Compostela; and Bernardo Muel Rodríguez, Gijón, Asturias, Spain.

Disclosure

This study was supported by Brudy Laboratories, Barcelona, Spain. Neither the author nor the participants cited in the Dry Eye Clinical Study Group (DECSG) list have any conflict of interest to disclose. Brudy Laboratories was not involved in the analysis of data and interpretation of the result. The author reports no other conflicts of interest in this work.

References

- Perry HD. Dry eye disease: pathophysiology, classification, and diagnosis. *Am J Manag Care*. 2008;14(Suppl 3):S79–S87.
- Dartt DA. Neural regulation of lacrimal gland secretory processes: relevance in dry eye diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2009;28(3):155–177.
- Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al; Dysfunctional tear syndrome study group. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea*. 2006;25:900–907.
- No authors listed. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5(2):93–107.
- No authors listed. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5(2):75–92.
- Butovich IA. Cholesteryl esters as a depot for very long chain fatty acids in human meibum. *J Lipid Res*. 2009;50(3):501–513.
- Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol*. 1977;22(2):69–87.
- Rand AL, Asbell PA. Nutritional supplements for dry eye syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22(4):279–282.
- de Lorgeil M, Salen P. New insights into the health effects of dietary saturated and omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *BMC Med*. 2012;10:50.
- Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Adv Nutr*. 2012;3(1):1–7.
- Nichols PD, Petrie J, Singh S. Long-chain omega-3 oils—an update on sustainable sources. *Nutrients*. 2010;2(6):572–585.
- Jenkins DJ, Josse AR. Fish oil and omega-3 fatty acids. *CMAJ*. 2008;178(2):150.
- McCabe E, Narayanan S. Advancements in anti-inflammatory therapy for dry eye syndrome. *Optometry*. 2009;80(10):555–566.
- Kangari H, Eftekhari MH, Sardani S, et al. Short-term consumption of oral omega-3 and dry eye syndrome. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2191–2196.
- Pinazo-Durán MD, Galbis-Estrada C, Pons-Vázquez S, Cantú-Dibildox J, Marco-Ramírez C, Benítez-del-Castillo J. Effects of a nutraceutical formulation based on the combination of antioxidants and ω-3 essential fatty acids in the expression of inflammation and immune response mediators in tears from patients with dry eye disorders. *Clin Interv Aging*. 2013;8:139–148.
- Rosenberg ES, Asbell PA. Essential fatty acids in the treatment of dry eye. *Ocul Surf*. 2010;8(1):18–28.
- Galbis-Estrada C, Pinazo-Durán MD, Cantú-Dibildox J, Marco-Ramírez C, Díaz-Llopis M, Benítez-del-Castillo J. Patients undergoing long-term treatment with antihypertensive eye drops responded positively with respect to their ocular surface disorder to oral supplementation with antioxidants and essential fatty acids. *Clin Interv Aging*. 2013;8:711–719.
- He J, Bazan HE. Omega-3 fatty acids in dry eye and corneal nerve regeneration after refractive surgery. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2010;82(4–6):319–325.
- Wojtowicz JC, Butovich I, Uchiyama E, Aronowicz J, Agee S, McCulley JP. Pilot, prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial of an omega-3 supplement for dry eye. *Cornea*. 2011;30(3):308–314.
- Roncone M, Bartlett H, Eperjesi F. Essential fatty acids for dry eye: a review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2010;33(2):49–54; quiz 100.
- Surette ME. The science behind dietary omega-3 fatty acids. *CMAJ*. 2008;178(2):177–180.
- Oleñik A, Jiménez-Alfaro I, Alejandre-Alba N, Mahillo-Fernández I. A randomized, double-masked study to evaluate the effect of omega-3 fatty acids supplementation in meibomian gland dysfunction. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1133–1138.
- Regulation (EU) No. 432/2012 of the European Parliament and of the Council of 16 May 2012. Available from <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:136:0001:0040:en:PDF>. Accessed December 10, 2013.

Clinical Ophthalmology**Dovepress****Publish your work in this journal**

Clinical Ophthalmology is an international, peer-reviewed journal covering all subspecialties within ophthalmology. Key topics include: Optometry; Visual science; Pharmacology and drug therapy in eye diseases; Basic Sciences; Primary and Secondary eye care; Patient Safety and Quality of Care Improvements. This journal is indexed on

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/clinical-ophthalmology-journal>

PubMed Central and CAS, and is the official journal of The Society of Clinical Ophthalmology (SCO). The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

V. SEGUNDO TRABAJO: "La eficacia y la tolerabilidad de los suplementos dietéticos con una combinación de ácidos grasos omega-3 y antioxidantes en el tratamiento de los síntomas de ojo seco: resultados de un estudio prospectivo"

"Effectiveness and tolerability of dietary supplementation with a combination of omega-3 polyunsaturated fatty acids and antioxidants in the treatment of dry eye symptoms: results of a prospective study"

Material y métodos

Se trata de un trabajo de campo multicéntrico, con 905 pacientes, realizado con la colaboración de varios centros hospitalarios de España (multicéntrico), donde todos los participantes del estudio firmaron consentimiento informado previo. En todos los casos hubo aceptación del estudio por el Comité Ético de los respectivos hospitales.

Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años con ojo seco leve sintomático que utilizaban para el tratamiento lágrimas artificiales.

Se excluyeron pacientes menores de 18 años, diagnóstico de ojo seco moderado - grave, enfermedad sistémica asociada a ojo seco, alérgicos al pescado o derivados, y enfermedades sistémicas con compromiso general.

Los sujetos cumplieron un protocolo de tratamiento dentro de un ensayo monitorizado por un investigador externo. La dosis recibida fue de 1050 mg de ácidos grasos omega-3 (Brudy Sec® 1,5 gr/día), dividida en 3 tomas, durante 12 semanas. En ningún caso hubo renuncia ni rechazo a la dosis o pauta recibida.

Los centros que participaron fueron los siguientes: Murcia, Caravaca: 18 sujetos; Murcia, Lorca: 20 sujetos; Murcia: 81 sujetos; Alicante, Elche: 34 sujetos; Barcelona: 272 sujetos; Girona: 17 sujetos; Tarragona, Reus: 16 sujetos; LLeida: 20 sujetos; Madrid, Alcala de

Henares: 19 sujetos; Madrid: 151 sujetos; Sevilla: 17 sujetos; Navarra, Pamplona: 16 sujetos; Bilbao: 51 sujetos; Alava, Vitoria: 20 sujetos; Cádiz: 12 sujetos; Valencia: 68 sujetos; Las Palmas Gran Canaria : 19 sujetos; Guipúzcoa, San Sebastián: 14 sujetos; Asturias, Gijón: 20 sujetos; y A Coruña, Santiago: 20 sujetos.

Los 905 pacientes presentaban síntomas de ojo seco y utilizaban lágrimas artificiales para paliar los síntomas del mismo. Se les ofreció participar en una investigación con ácidos grasos omega-3 (dosis diaria 1,5 gr) durante 12 semanas, valorando los síntomas y la tolerabilidad. Los síntomas del ojo seco se clasificaron en una escala de 0 a 3, siendo el 3 el grado más 3 severo.

La tolerabilidad de la ingesta de los ácidos grasos omega 3 se evaluó por la presencia de efectos adversos a su consumo, como son la regurgitación con sabor a pescado, las náuseas, diarrea y vómitos.

Con respecto al método estadístico empleado, los síntomas y el horario de molestias de los mismos fue analizado con el test de Wilcoxon, y para el uso o no de lentes de contacto se utilizó el test de Mann-Whitney U test.

Resultados y discusión

Los resultados obtenidos reflejan que transcurridos los tres meses de seguimiento, los síntomas relacionados al ojo seco disminuyeron, alcanzándose unos resultados estadísticamente significativos. En cuanto a los efectos indeseados, el 70% de los pacientes (634) no presentó ningún efecto adverso.

A continuación se representan los principales resultados.

Tabla 14: Descripción de las variables estudiadas en los 905 pacientes con síntomas de ojo seco leve.

Variable		Datos
Sexo		
Varón %		72.0
Mujer, %		28.0
Años, media (SD)		58.6 (15.4)
Dosis diaria de Lágrimas artificiales al inicio del estudio (SD)		3.8 (1.6)
Dosis diaria de Lágrimas artificiales al final de estudio (SD)		3.3 (1.6)
Usuarios de lentes de contacto (%)		147 (16.2)
Media de horas todos los días (SD)		9.2 (3.1)
Síntomas de Ojo Seco, media (SD)	Visita Inicial	Visita a 12 semanas
Escozor	1.5 (1.0)	0.9 (0.7)
Sequedad	1.7 (1.0)	1.0 (0.7)
Ojos rojos	1.6 (1.0)	0.9 (0.7)
Sensación de arenilla	2.0 (0.9)	1.1 (0.7)
Dolor ocular	1.1 (0.9)	0.7 (0.7)
Ojos cansados	1.4 (1.1)	0.8 (0.7)
Sensación de cuerpo extraño	1.6 (1.0)	0.9 (0.7)
Visión Borrosa	1.2 (0.9)	0.7 (0.7)

Figura 28: Cambios observados en los síntomas de los pacientes al inicio y al final del estudio (12 semanas)

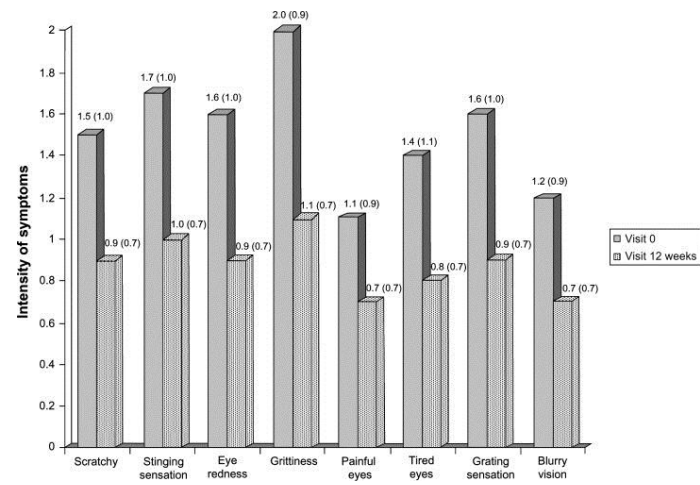


Figura 29: Diferencias en la predominancia de los síntomas durante el día en los pacientes, al inicio y al finalizar el estudio.

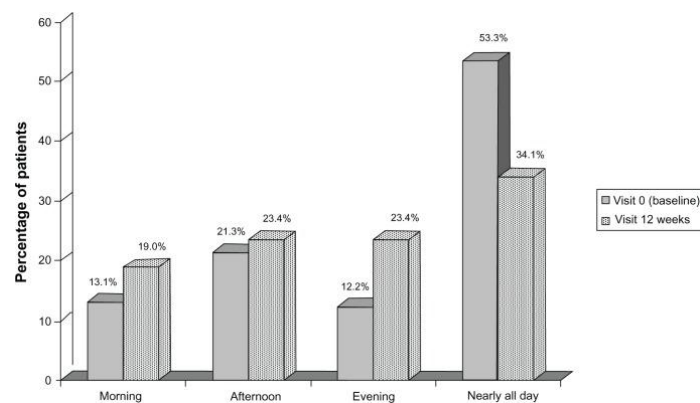


Figura 30: Porcentaje de efectos adversos presentes tras la ingesta de 12 semanas de ácidos grasos omega-3

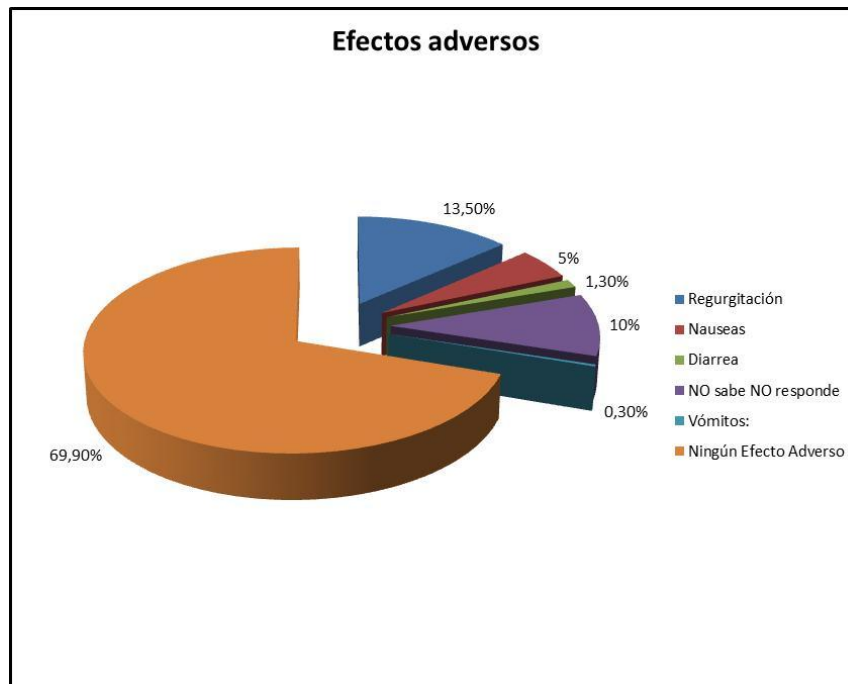
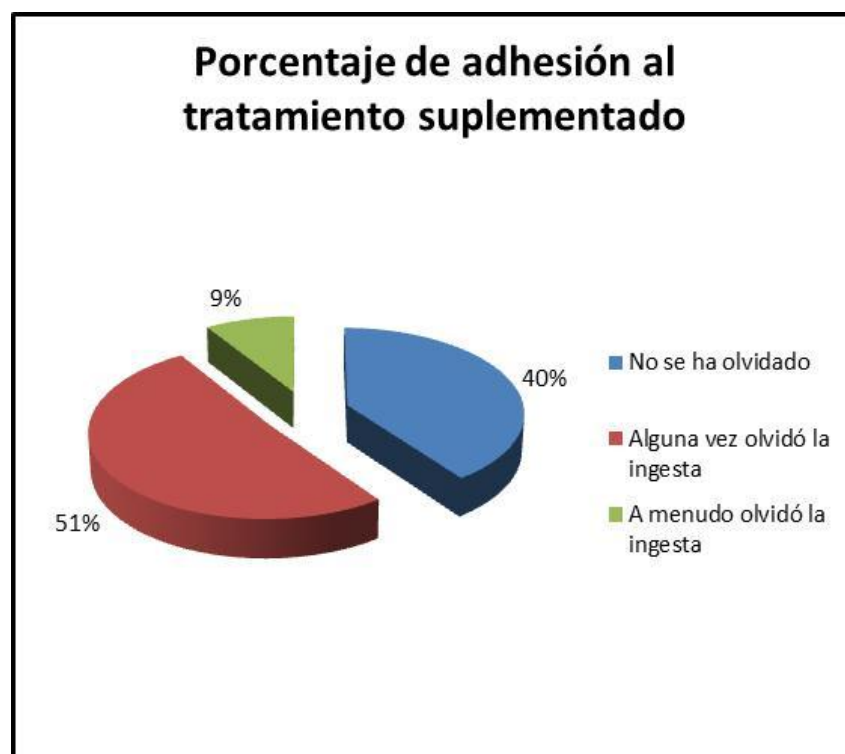


Figura 31: Porcentajes de adhesión al tratamiento suplementado al finalizar el estudio (12 semanas)



Conclusión

En este estudio multicéntrico, con una muestra importante (905), se observó que esta suplementación dietética presenta en un 30% efectos adversos leves, sobre todo gastrointestinales, no encontrando efectos adversos graves, como alteración en la discrasia sanguínea. También se observa que el 51 % de los sujetos alguna vez se olvida de tomar la suplementación, por lo que insistir en la cumplimentación debe ser una de las tareas a agregar en los mismos.

**VI. Los beneficios de los ácidos
grasos omega-3 como
suplementos de la dieta sobre la
calidad de vida en pacientes con
Disfunción de las Glándulas de
Meibomio.**

Benefits of omega-3 fatty acid dietary supplementation on health-related quality of life in patients with meibomian gland dysfunction

Andrea Oleñik
Ignacio Mahillo-Fernández
Nicolás Alejandro-Alba
Guillermo Fernández-Sanz
María Alarcón Pérez
Sol Luxan
Silvia Quintana
Alfonso Martínez
de Carneros Llorente
Blanca García-Sandoval
Ignacio Jiménez-Alfaro

Department of Ophthalmology,
Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain

Background: We assessed the impact of a dietary supplement based on the combination of omega-3 essential fatty acids and antioxidants on health-related quality of life in patients with meibomian gland dysfunction (MGD).

Methods: Patients of either sex (aged 18–85 years) diagnosed with MGD according to criteria identified at a 2011 International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction participated in this randomized, double-masked, placebo-controlled study. Group A patients (controls) received an oral placebo supplement and group B patients received the oral study supplement (Brudysec® 1.5 g; Brudy Laboratories, Barcelona, Spain). At baseline and at 3-month follow-up, the patients completed the 36-Item Short Form Health Survey questionnaire using a Spanish validated version. The Physical (PCS) and Mental (MCS) Component Summary scores were the main outcome variables.

Results: A total of 61 patients completed the study (group A, n=31; group B, n=30). There were no significant differences in PCS and MCS scores at baseline between the two study groups, but after 3 months of treatment, significantly higher mean PCS and MSC scores were observed in patients treated with the active omega-3 dietary supplement as compared with controls (mean [standard deviation] PCS score 53.33 ± 5.57 versus 47.46 ± 7.31 , $P=0.008$; mean MCS score 54.60 ± 5.64 versus 47.80 ± 8.45 , $P=0.0005$). Moreover, mean differences between values at 3 months as compared with baseline were statistically significant for patients in group B (PCS score 7.14 ± 5.81 , 95% confidence interval 4.97–9.31, $P=0.000$; MCS score 5.96 ± 7.64 , 95% confidence interval 3.10–8.81, $P=0.0002$), whereas mean differences in patients assigned to group A were not statistically significant.

Conclusion: Dietary supplementation with a combination of omega-3 essential fatty acids and antioxidants had a significant beneficial effect on HRQoL (health-related quality of life) in patients with MGD.

Keywords: antioxidants, Brudysec®, nutraceuticals, polyunsaturated fatty acids

Introduction

Meibomian gland dysfunction (MGD) may well be the leading cause of dry eye disease throughout the world,¹ and is the most common reason for ophthalmology consultation in daily practice. Increased meibum viscosity and hyperkeratinization of the ductal epithelium are the main mechanisms of obstructive MGD.² Also, the tear film lipid layer is the major barrier to evaporation from the ocular surface. The tear film contains a complex mixture of proteins, enzymes, lipids, mucins, and salts that allow the tear film to perform its functions.³ A decrease in its thickness or functional integrity may cause evaporative dry eye. Although the etiology of MGD may differ from that of aqueous-deficient dry eye disease (due to insufficient lacrimal gland

Correspondence: Andrea Oleñik
C/Fray Luis de León 5A, E-28012 Madrid,
Spain
Tel +34 60 616 3328
Fax +34 91 536 0432
Email andreaolemmel@hotmail.com

production), the two conditions share many clinical features, including symptoms of ocular surface irritation and visual acuity fluctuation, altered tear film stability, and potential compromise of the ocular surface.

Population-based and clinical cohort studies have shown that the prevalence of MGD varies widely from 3.5% to almost 70%,^{4,5} which may be explained by differences in the ethnicity of samples, methodological discrepancies regarding the clinical signs used to define MGD or its severity and assessment of clinical symptoms, and differences in age distribution across the studies. However, MGD is often underdiagnosed and overlooked. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction in 2011 defined MGD as a chronic, diffuse abnormality of the meibomian glands, commonly characterized by terminal duct obstruction and/or qualitative/quantitative changes in glandular secretion. This may result in alteration of the tear film, symptoms of eye irritation, clinically apparent inflammation, and ocular surface disease.⁶

The goal of treatment for MGD is to improve the flow of meibomian gland secretions, thus leading to normal tear film stability.⁷ Overall, treatment varies widely, and includes warm compresses, lid massage, lid hygiene, artificial lubricants, eye (lipid) ointments, topical antibiotic and anti-inflammatory agents, and tetracycline derivatives, although in many cases treatment may be frustrating for both patients and ophthalmologists.^{8,9} Oral supplementation with omega-3 essential fatty acids has been proposed as a possible therapeutic option for patients with MGD. Given that meibum in MGD is often abnormal, it is possible that the lipid composition of meibum can be influenced by changes in dietary lipid intake. Clinical studies have demonstrated an association between the use of oral omega-3 supplements and improvement in symptoms of dry eye, tear stability, and tear secretion in different scenarios, including in patients with MGD.^{10–19}

On the other hand, dry eye has been reported to negatively impact both general quality of life and vision-related daily life.^{20,21} In a previous randomized double-masked trial of 3 months' duration, dietary supplementation based on a combination of omega-3 essential fatty acids and antioxidants (1.5 g/day) resulted in significant improvement in the mean Ocular Surface Disease Index, tear breakup time, Schirmer I test, lid margin inflammation, and meibomian gland expression (secretion) by means of a slit-lamp examination, as compared with baseline.¹⁹ In this study, the 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)²² was used as a generic instrument for assessment of health-related quality of life (HRQoL).

The objective of this study was to assess the impact of oral supplementation with a combined formulation of omega-3 essential fatty acids and antioxidants on HRQoL in patients with MGD when compared with placebo. As far as we are aware, extension of the potential benefits of oral omega-3 nutritional supplements beyond ocular symptoms, especially in patients with MGD, has not been previously evaluated.

Materials and methods

Patients of either sex, aged 18–85 years and diagnosed with MGD according to the criteria identified at a 2011 International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction²³ were invited to participate in a randomized, double-masked study during a routine ophthalmologic appointment at the University Hospital Jiménez Díaz Foundation, in Madrid, Spain. Patients were recruited between March 2012 and December 2012 during ophthalmologic appointments at the study center. Patients with blepharitis but without an MGD diagnosis, and those with ocular disorders and using eye drops other than artificial tears, atopic or allergic disorders, systemic diseases (eg, Sjögren's syndrome) and general treatments (eg, ocular hypertension), wearers of contact lenses, and pregnant women were excluded from the study. The study protocol was approved by the ethics committee of the hospital: Comité Ético de la Fundación Jiménez Díaz (CEIC-FJD) and the institutional review board of the University Hospital Jiménez Díaz Foundation, and written informed consent was obtained from all participants. The tenets of the Declaration of Helsinki for the protection of human subjects in medical research were strictly observed.

The primary objective of the study was to assess whether an oral nutraceutical formulation taken over a 3-month period could improve HRQoL as compared with placebo. Patients were visited at baseline (visit 0) and at the end of the study (3 months later). At the baseline visit, the patient's eligibility was assessed, the informed consent form was signed, and the participant was randomly assigned to group A or group B. Group A patients (controls) received an oral placebo supplement, ie, 500 mg capsules containing sunflower oil with no other components or excipients apart from gelatin (bovine) and titanium oxide colorants, iron oxide, and hydroxides. Participants in group B received the oral study supplement (Brudysec® 1.5 g; Brudy Laboratories, Barcelona, Spain). The composition of the supplement formulation is shown in Table 1. Patients were instructed to take three capsules of the study medication (Brudysec 1.5 g or placebo) daily.

At baseline and at the 3-month follow-up visit, patients completed the SF-36 questionnaire using a Spanish validated version.^{24,25} The SF-36 is a multipurpose, short-form

Table I Composition of Brudysec® 1.5 g

Composition	Per capsule	Percent recommended daily amount	Per three capsules	Percent recommended daily amount
Concentrated oil in omega-3 fatty acids	500 mg	–	1,500 mg	–
TG-DHA 70%	350 mg	–	1,050 mg	–
EPA 8.5%	42.5 mg	–	127.5 mg	–
DPA 6%	30 mg	–	90 mg	–
Vitamins				
Vitamin A (retinol)	133.33 µg RE	16.66	400 µg RE	50
Vitamin C (ascorbic acid)	26.7 mg	33	80 mg	100
Vitamin E (d-α-tocopherol)	4 mg TE	33	12 mg α-TE	100
Essential trace elements				
Zinc	1.6 mg	16.6	5 mg	50
Copper	0.16 mg	16.6	0.5 mg	50
Magnesium	0.33 mg	16.6	1 mg	50
Selenium	9.17 µg	16.6	27.5 µg	50
Other components				
Tyrosine	10.8 mg	–	32.5 mg	–
Cysteine	5.83 mg	–	17.5 mg	–
Glutathione	2 mg	–	6 mg	–

Note: Brudysec® 1.5 g, Brudy Laboratories, Barcelona, Spain.

Abbreviations: TG-DHA, triglyceride-bound docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; DPA, docosapentaenoic acid; RE, retinol equivalents; TE, tocopherol equivalents.

health survey with 36 questions. It yields an eight-scale profile of functional health, including physical functioning, role limitation because of physical disability, bodily pain, general health, vitality, social functioning, emotional limitation because of emotional disability, and mental health. These eight scales can be aggregated into two summary measures known as the Physical (PCS) and Mental (MCS) Component Summary scores. The scores range between 0 and 100, with higher scores representing better self-reported health. For the purpose of the study, the summary scores were used to minimize problems with multiple comparisons.

Safety was evaluated by ophthalmological examination and any adverse events that occurred during the study period. Patients could withdraw from the study of their own free will at any time, and could be withdrawn in the event of adverse events identified by ophthalmological criteria or if they developed concomitant illness potentially requiring specific nutritional treatment.

Statistical analysis

The data are expressed as the mean \pm standard deviation, with differences in PCS and MCS scores between baseline and after 3 months expressed as the mean \pm standard deviation and 95% confidence intervals (CIs). Data from patients in groups A and B were compared using the Student's *t*-test for paired independent samples. Statistical significance was set at $P < 0.05$. All statistical analyses were done using Statistical

Package for the Social Sciences version 11.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Sixty-four patients met our inclusion criteria and were recruited into the study. Thirty-one patients were assigned to group A (controls) and 33 to group B. However, three patients from group B (9.1%) withdrew from the study, two because of fish-tasting regurgitation ($n=2$) and one for reasons not related to the study formulation, leaving 61 patients who completed the trial, comprising 31 (50.8%) in group A and 30 (49.2%) in group B. There were no significant differences between patients assigned to group A and those assigned to group B with regard to sex distribution (women comprising 71% versus 72.8%, respectively), mean age (54 years versus 58 years) or signs and symptoms of MGD, as Oleñik et al presented in a previous study.¹⁹ Both investigators and patients were blinded to treatment assignment throughout the study.

As shown in Table 2, there were no significant differences in PCS and MCS scores at baseline between the two study groups, but after 3 months of treatment, significantly higher mean PCS and MSC scores were observed in patients treated with the active omega-3 dietary supplement as compared with controls (mean PCS score 53.33 ± 5.57 versus 47.46 ± 7.31 , $P=0.008$; mean MCS score 54.60 ± 5.64 versus 47.80 ± 8.45 , $P=0.0005$). Moreover, compared with baseline, scores at 3 months were significantly improved for patients in

Table 2 Changes in health-related quality of life (SF-36) at the end of the study (3 months) as compared with baseline in the two study groups

Study group	Mean PCS (SD) score		Mean MCS (SD) score	
	Baseline	3 months	Baseline	3 months
A, n=31*	49.16 (8.76)	47.46 (7.31)	49.20 (10.65)	47.80 (8.45)
B, n=30†	46.19 (8.25)	53.33 (5.57)	48.64 (9.20)	54.60 (5.64)
P-value	0.178	0.008	0.827	0.0005

Notes: *Group A patients treated with placebo (control). †Group B patients treated using dietary supplementation with a combination of omega-3 polyunsaturated fatty acids and antioxidants (Brudysec® 1.5 g; Brudy Laboratories, Barcelona, Spain).

Abbreviations: PCS, Physical Component Summary; MCS, Mental Component Summary; SF-36, 36-Item Short Form Health Survey; SD, standard deviation.

group B (mean PCS score 7.14 ± 5.81 , 95% CI 4.97–9.31, $P=0.000$; mean MCS score 5.96 ± 7.64 , 95% CI 3.10–8.81, $P=0.0002$), but not for patients in group A (Table 3). No serious adverse events occurred during the study.

Discussion

This randomized, double-masked, 3-month clinical study demonstrates the positive impact of daily oral supplementation with a nutraceutical formulation (Brudysec 1.5 g) containing omega-3 fatty acids, vitamins, and essential trace elements on HRQoL in patients with MGD. Differences when compared with patients assigned to a placebo group were statistically significant for both the physical and mental components of the SF-36 weighed against baseline. In the present study, we used a generic HRQoL instrument instead of generic visual function or specific dry eye questionnaires.²⁶ A number of studies have shown the detrimental effect of dry eye syndrome on vision-related quality of life.^{27–29} On the other hand, impairment of vision-related quality of life has shown a significant correlation with the severity of dry eye syndrome.³⁰ Blepharitis and MGD also deserve attention because they present substantial quality of life issues for patients, eg, the need to apply warm compresses and cleanse the eye with diluted baby shampoo on a daily basis. However, HRQoL has not previously been examined in a homogeneous group of patients with MGD.

A number of mechanisms have been proposed via which supplementation with omega-3 essential fatty acids can

alleviate MGD.¹² It has been hypothesized that overwhelming the fatty acid metabolic pathway with omega-3 fatty acid molecules results in competitive inhibition of omega-6 fatty acid metabolism (omega-6 fatty acids produce molecules promoting inflammation), thus leading to decreased inflammation in the eyelid margin and in the meibomian gland region. Further, the present study was done in Spain, where the diet is based on sunflower oil and olive oil, so the intake of 1.5 g sunflower oil (placebo), which is high in omega-6 fatty acids, should be considered residual in inflammation study. Given that blepharitis, MGD, and dry eye are thought to be inflammatory diseases,^{23,31} a reduction in the systemic inflammatory state may alleviate blepharitis, MGD, and dry eye-associated discomfort. Another hypothesis concerns the composition of tear film. It has been suggested that unstable tear film results from abnormal meibomian gland secretions and can result in evaporative dry eye.

Supplementing the diet with high amounts of omega-3 fatty acids is likely to change the fatty acid composition and therefore the properties of meibomian gland secretions. This change may be beneficial in tear stabilization and may prevent inflammation from blocking the meibomian gland ducts and stagnation of meibum. Decreased inflammation of the lid margins and recovery of homeostasis of the ocular surface, along with significant improvement in HRQoL, was observed as a result of improved tear film stability in patients with MGD assigned to the omega-3 dietary supplement. Thus, omega-3 fatty acids inhibit proinflammatory factors. On the

Table 3 Mean differences in health-related quality of life (SF-36) in the two study groups at the end of the study (3 months) as compared with baseline

Study group	PCS score (3 months versus baseline)			MCS score (3 months versus baseline)		
	Mean (SD)	95% CI	P-value	Mean (SD)	95% CI	P-value
A, n=31*	–1.70 (4.69)	–3.42 to 0.02	0.052	–1.41 (5.46)	–3.41 to 0.60	0.161
B, n=30†	7.14 (5.81)	4.97–9.31	0.000	5.96 (7.64)	3.10–8.81	0.0002

Notes: *Group A patients treated with placebo (controls). †Group B patients treated with dietary supplementation with a combination of omega-3 polyunsaturated fatty acids and antioxidants (Brudysec® 1.5 g; Brudy Laboratories, Barcelona, Spain).

Abbreviations: PCS, Physical Component Summary; MCS, Mental Component Summary; CI, confidence interval; SF-36, 36-Item Short Form Health Survey; SD, standard deviation.

other hand, dietary antioxidants can decrease the oxidizing stress (potentially improving quality of life), but in this case the antioxidant does not decrease the MGD inflammation process. Therefore, 3 months of treatment with the supplement, prescribed as three capsules a day, was associated with statistically significant differences for all comparisons (PCS and MCS scores) between baseline and the end of treatment. Moreover, the mean differences in scores at 3 months versus baseline were significantly greater in the group assigned to active omega-3 supplementation as compared with controls. However, because omega-3 cannot be synthesized in the body, dietary supplementation with omega-3 should be encouraged in clinical practice to ameliorate symptoms of dry eye related to MGD¹⁹ and to improve HRQoL.

A limitation of this study was the lack of control over patients' dietary intake. However, the randomized and double-masked design is a strength of the study, along with the fact that the data obtained are relevant to daily clinical practice.

Conclusion

This study was carried out in a homogeneous group of patients with MGD and shows that dietary supplementation with a combination of omega-3 essential fatty acids and antioxidants is an effective adjunctive treatment for improvement of quality of life when a generic HRQoL instrument (SF-36) is used. Further studies of longer duration and including larger patient populations are needed to assess whether the benefits of omega-3 supplementation on quality of life can be maintained in the long-term.

Acknowledgments

The authors thank Marta Pulido for editing the manuscript and providing editorial assistance. The food supplements used in this trial were provided by Brudy Laboratories, Barcelona, Spain.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

- Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1922–1929.
- Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocul Surf.* 2004;2:149–165.
- Green-Church KB, Butovich I, Willcox M, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: report of the subcommittee on tear film lipids and lipid-protein interactions in health and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1979–1993.
- Hom MM, Martinson JR, Knapp LL, Paugh JR. Prevalence of meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci.* 1990;67:710–712.
- Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, Tong L, Uchino M, Nichols KK. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1994–2005.
- Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1930–1937.
- Geerling G, Tauber J, Baudouin C, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:2050–2064.
- Qiao J, Yan X. Emerging treatment options for meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:1797–1803.
- Miljanović B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:887–893.
- Kokke KH, Morris JA, Lawrenson JG. Oral omega-6 essential fatty acid treatment in contact lens associated dry eye. *Cont Lens Anterior Eye.* 2008;31:141–146.
- Pinna A, Piccinini P, Carta F. Effect of oral linoleic and gamma-linolenic acid on meibomian gland dysfunction. *Cornea.* 2007;26:260–264.
- Macsaí MS. The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2008;106:336–356.
- Kangari H, Eftekhari MH, Sardani S, et al. Short-term consumption of oral omega-3 and dry eye syndrome. *Ophthalmology.* 2013;120:2191–2196.
- Ong NH, Purcell TL, Roch-Levecq AC, et al. Epithelial healing and visual outcomes of patients using omega-3 oral nutritional supplements before and after photorefractive keratectomy: a pilot study. *Cornea.* 2013;32:761–765.
- Pinazo-Durán MD, Galbis-Estrada C, Pons-Vázquez S, Cantú-Dibildox J, Marco-Ramírez C, Benítez-del-Castillo J. Effects of a nutraceutical formulation based on the combination of antioxidants and ω-3 essential fatty acids in the expression of inflammation and immune response mediators in tears from patients with dry eye disorders. *Clin Interv Aging.* 2013;8:139–148.
- Galbis-Estrada C, Pinazo-Durán MD, Cantú-Dibildox J, Marco-Ramírez C, Díaz-Llopis M, Benítez-del-Castillo J. Patients undergoing long-term treatment with antihypertensive eye drops responded positively with respect to their ocular surface disorder to oral supplementation with antioxidants and essential fatty acids. *Clin Interv Aging.* 2013;8:711–719.
- Ribelles-Villalba A, Galbis Estrada C, Pinazo Duran MD, Parras Cortes MA. Ojos eco: alternativas terapéuticas frente a los lubricantes oculares a propósito de una prueba piloto [Eco Eyes: therapeutic alternatives to the ocular lubricants: a pilot trial]. *Medicina del Trabajo.* 2013;22:120–129. Spanish.
- Oleñik A. Effectiveness and tolerability of dietary supplementation with a combination of omega-3 polyunsaturated fatty acids and antioxidants in the treatment of dry eye symptoms: results of a prospective study. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:169–176.
- Oleñik A, Jiménez-Alfaro I, Alejandre-Alba N, Mahillo-Fernández I. A randomized, double-masked study to evaluate the effect of omega-3 fatty acids supplementation in meibomian gland dysfunction. *Clin Interv Aging.* 2013;8:1133–1138.
- Li M, Gong L, Chapin WJ, Zhu M. Assessment of vision-related quality of life in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:5722–5727.
- Uchino M, Schaumberg DA. Dry eye disease: impact on quality of life and vision. *Curr Ophthalmol Rep.* 2013;1:51–57.
- McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care.* 1993;31:247–263.

23. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:2006–2049.
24. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión Española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resulta dos clínicos [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (SF-36 Health): An instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc)*. 1995;104:771–776. Spanish.
25. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, et al. El cuestionario de salud SF-36 Español: una década de experiencia y nuevos desarrollos [The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments]. *Gac Sanit*. 2005;19:135–150. Spanish.
26. Grubbs JR Jr, Tolleson-Rinehart S, Huynh K, Davis RM. A review of quality of life measures in dry eye questionnaires. *Cornea*. 2014; 33:215–218.
27. Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, et al. Dry eye in the Beaver Dam Offspring study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:799–806.
28. Le Q, Zhou X, Ge L, Wu L, Hong J, Xu J. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life in a non-clinic-based general population. *BMC Ophthalmol*. 2012;12:22.
29. García-Catalán MR, Jerez-Olivera E, Benítez-Del-Castillo-Sánchez JM. Ojo seco y calidad de vida [Dry eye and quality of life]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84:451–458. Spanish.
30. Le Q, Ge L, Li M, et al. Comparison on the vision-related quality of life between outpatients and general population with dry eye syndrome. *Acta Ophthalmol*. 2014;92:e124–e132.
31. [No authors listed]. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5:75–92.

Clinical Ophthalmology

Publish your work in this journal

Clinical Ophthalmology is an international, peer-reviewed journal covering all subspecialties within ophthalmology. Key topics include: Optometry; Visual science; Pharmacology and drug therapy in eye diseases; Basic Sciences; Primary and Secondary eye care; Patient Safety and Quality of Care Improvements. This journal is indexed on

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/clinical-ophthalmology-journal>

Dovepress

PubMed Central and CAS, and is the official journal of The Society of Clinical Ophthalmology (SCO). The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

VI. TERCER TRABAJO: “Los beneficios de los ácidos grasos omega-3 como suplementos de la dieta sobre la calidad de vida en pacientes con disfunción de las glándulas de Meibomio”.

“Benefits of omega-3 fatty acid dietary supplementation on health-related quality of life in patients with meibomian gland dysfunction.”

Material y Métodos

Se estudió la calidad de vida en los pacientes participantes en el ensayo clínico doble ciego aleatorizado comparando con placebo descrito en el trabajo I.

El trabajo incluye los mismos 64 sujetos (3 de los cuales no completaron el estudio por efectos adversos leves) que fueron diagnosticados de disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM) según los criterios diagnósticos de The International Workshop of Meibomian Gland Dysfunction, y que fueron divididos en dos grupos: grupo A placebo y grupo B ácidos grasos omega-3 1,5 gr/día. En ambos grupos el tratamiento se acompañó de limpieza (solución pH neutro) con masaje de bordes palpebrales y lágrimas artificiales durante 3 meses.

El objetivo fue valorar el perfil físico y mental de los sujetos mediante el cuestionario SF-36 (**Anexo 9**) de preguntas con respuestas (herramienta de calidad de vida genérica en vez de evaluación visual o cuestionarios específicos de ojo seco²¹⁴, opciones múltiples).

Los datos fueron analizados utilizando la *t* de Student para datos independientes.

Resultados y discusión

Se valoraron los cambios en los perfiles físico y mental al inicio y al final del estudio (3 meses). En la siguiente tabla se describen por grupos los perfiles físico y mental previos y posteriores al tratamiento.

Tabla 15: Cambios en el perfil físico y mental en ambos grupos al inicio y al finalizar el estudio (3 meses)

Variable	Grupo	Previo al Tratamiento			Posterior al Tratamiento		
		N	Media	DS	N	Media	DS
Físico	A	31	49.16	8.76	31	47.46	7.31
	B	30	46.19	8.25	30	53.33	5.57
Mental	A	31	49.20	10.65	31	47.80	8.45
	B	30	48.64	9.20	30	54.60	5.64

A continuación se evalúa el cambio en estos perfiles al comparar la situación post-tratamiento y la situación previa.

Describimos los cambios mediante la media, la desviación estándar y el intervalo de confianza al 95% para la media, y evaluamos su significación estadística mediante la prueba de la *t* de Student para muestras relacionadas. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 16: Cambios en perfiles físico y mental por grupos con su correspondiente significancia estadística.

Variable	Grupo	N	Media	DS	[Int. conf. 95%]		Valor p
Físico	A	31	-1.70	4.69	-3.42	0.02	0.0522
	B	30	7.14	5.81	4.97	9.31	0.000
Mental	A	31	-1.41	5.46	-3.41	0.6	0.1619
	B	30	5.96	7.64	3.10	8.81	0.002

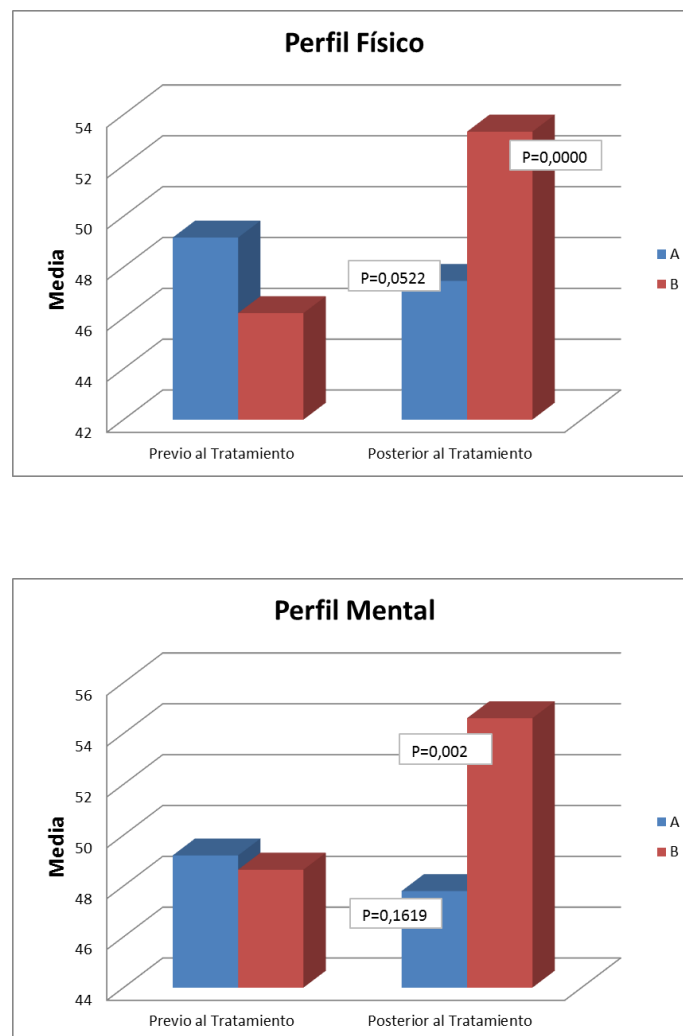
Los cambios registrados en los dos grupos son estadísticamente significativos pero muy distintos. En el grupo A el cambio es negativo (valores posteriores inferiores a iniciales) mientras que en el grupo B el cambio es positivo (valores posteriores superiores a los iniciales).

Por último comparamos los cambios registrados en cada grupo de pacientes. En la siguiente tabla se muestra la diferencia entre los cambios del grupo A y los del grupo B y la p correspondiente a la prueba de la t de Student. Como es lógico la diferencia es significativa.

Tabla 17: Comparaciones de cambios en perfiles físico y mental según grupo (intragrupo).

Variable	N	Media	[Int. conf. 95%]		Valor p
Físico	61	8.85	6.15	11.55	0.0000
Mental	61	7.36	3.97	10.76	0.0001

Figura 32: Cambios observados en el perfil físico y mental en cada grupo antes y después de finalizar el estudio y con su correspondiente significancia estadística



Conclusión

Con esta herramienta para la valoración de la calidad de vida en las patologías crónicas, hemos observado que los pacientes afectados de DGM presentan afectación de la misma, ya que tras la suplementación hemos observado mejoría en el perfil mental y psíquico de los mismos, estos hallazgos nos recuerdan la importancia de que el tratamiento con la mejora de los síntomas es fundamental para mejorar la vida de los mismos.

VII. DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN

La definición y caracterización de la DGM como entidad clínica en el año 2011 ha traído consigo numerosos cambios en la conducta del oftalmólogo que afectan al diagnóstico, a su correcta clasificación, y, sobre todo, al tratamiento actual.

El entendimiento de que esta patología es un proceso involutivo asociado a hiperqueratinización del conducto principal, y a la inflamación de la superficie ocular que se produce como consecuencia, ha conducido a que éstos se conviertan en los principales pilares sobre los que actuar. *Numerosos factores externos contribuyen también a el exceso de queratinización, considerado en la actualidad la causa principal de la DGM* ^{30,84,85,92,93,115,128}. *Y numerosas patologías, como atopia, penfigoide, acné rosácea, psoriasis y seborrea, se encuentran directamente relacionadas con la DGM, pudiendo ocasionar una inflamación crónica de la superficie palpebral* ^{99-103,129}, *con alteración de la lágrima, ojo seco e irritación ocular.*

*Hasta el año 2011, la DGM se clasificaba dentro de las blefaritis posteriores*⁷⁹, *pero a partir del “International Workshop of Meibomian Gland Dysfunction”*¹⁷ *se comenzó a considerar como una patología con identidad propia. A partir de esta reunión internacional, han sido muchas las publicaciones que han puesto de manifiesto la importancia del papel de la inflamación en su patogénesis y del uso de terapias anti-inflamatorias para su tratamiento.*

El presente trabajo se ha desarrollado en esta línea, es decir, en la comprensión de los mecanismos inflamatorios de esta entidad, y en la posibilidad de emplear tratamientos coadyuvantes para su mejor control.

I. Eficacia del tratamiento coadyuvante

Hay estudios¹⁵⁵ que demuestran como los niveles de los marcadores inflamatorios IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α y interferón gamma están aumentados en la DGM. La elevación de los niveles de interferón gamma está directamente relacionada con la inflamación e irritación del borde libre en estos pacientes¹⁷⁵. Basándonos en estos hallazgos, el tratamiento del proceso inflamatorio debe considerarse el objetivo principal en pacientes con DGM.

El tratamiento clásico de la inflamación se basa en el empleo de corticoides. Jackson¹⁷⁷, sin embargo, advierte que el uso prolongado de esteroides en las blefaritis crónicas puede provocar efectos adversos, por lo que se inician entonces estudios de terapias anti-inflamatorias no esteroideas, comprobando la eficacia de la ciclosporina tópica ^{178,179,181}. Prabhasawat¹⁸⁰, comparando la utilización de ciclosporina tópica al 0,05% con lágrimas artificiales sin conservantes en ojo seco evaporativo asociado a DGM, observa una mejoría significativa tanto en el OSDI como en el TBUT. Sin embargo este estudio no aporta resultados tras un periodo de lavado al finalizar el tratamiento, por lo que esta terapia no puede considerarse definitiva y además puede implicar riesgos asociados.

Otras investigaciones realizadas por autores japoneses^{186,187} muestran que el Diquafosol, colirio secretagogo, ha mostrado un efecto beneficioso en el síndrome de ojo seco evaporativo y en la DGM, pero, aunque son necesarios más estudios, sabemos que esta droga no disminuye la inflamación de la superficie ocular.

Al tratamiento de la inflamación también se debe contribuir con las medidas clásicas: la limpieza diaria del borde palpebral con detergentes suaves de pH neutro, masaje del borde de los párpados, y aplicación de calor seco. Es importante resaltar que la temperatura necesaria para romper el punto de fusión de los lípidos de meibomio es superior a los 28 grados, lo que puede facilitarse con el uso de antifaces que permiten ser calentados en microondas. Existe un dispositivo, llamado Lipiflow®, que facilita todo el proceso mecánico mencionado anteriormente, con la limitación de su dependencia de la red eléctrica y que no puede ser autoadministrado.

Ciñéndonos a nuestro estudio de suplementación dietética, los precursores de las resolvinas (ácidos grasos omega-3) han demostrado su poder modulador en los procesos inflamatorios^{200,201}, por lo que constituyen una opción coadyuvante eficaz en el tratamiento de la DGM, asociado a la limpieza del borde palpebral y a la utilización de lágrimas artificiales enriquecidas con lípidos.

James y colaboradores¹⁹⁷ propugnan la teoría de que los ácidos grasos omega-3 son moduladores de la cascada inflamatoria. La acción anti-inflamatoria de los ácidos grasos poliinsaturados utilizados en el tratamiento de la superficie ocular puede ser comparada a la de los corticoides, pues actúan en la misma diana de la cascada inflamatoria, a través del NF-κB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas)²¹⁶.

D'Aquisto ¹⁹⁰ describe la existencia de un papel anti-inflamatorio y anti-angiogénico del DHA y los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, derivados del efecto anti-oxidante y de la inhibición en la translocación del factor nuclear NF-κB. El mismo autor defiende el papel anti-inflamatorio de las dietas ricas en ácidos grasos omega-3, observando una inhibición de los factores pro-inflamatorios, como el mencionado NF-κB. Estos mismos resultados se encuentran también en trabajos posteriores de Erdinest²¹⁶.

En 1982, McCulley⁷⁹ inicia la suplementación nutricional con ácidos grasos omega-3 en el tratamiento del ojo seco asociado al Síndrome de Sjögren. Sullivan²¹⁷ correlaciona el perfil de los lípidos de la película lagrimal con la calidad de la misma en los pacientes con Síndrome de Sjögren observando que no sólo presentan deficiencia en la capa acuosa, sino que la calidad de la capa externa lipídica se encuentra alterada y la misma también puede ser la causa de ojo seco en estos pacientes. Similares resultados son puestos de manifiesto por otros autores, tanto en ojo seco idiopático²¹⁸, como asociado al uso de lentes de contacto²¹⁹, y al ojo seco iatrogénico por uso de terapia ocular crónica anti-glaucomatosa, mejorando la superficie ocular en todos los casos tras la suplementación oral ácidos grasos omega-3 ²²⁰. Además de en seres humanos^{196,198,199} este hecho también ha sido demostrado de forma experimental en ojo seco de ratones²⁰⁴.

Wojtowicz²²¹, en un estudio prospectivo randomizado y doble ciego, demostró que la suplementación dietética con ácidos grasos omega-3 en ojo seco mejoraba significativamente el volumen de la lágrima. Roncone²¹⁸ observó similares resultados en ojo seco tras ingesta de ácidos grasos omega-3, y durante un corto periodo de tiempo de consumo de 3 meses. Ello nos sirvió de base en nuestro trabajo para establecer la duración del tiempo de ingesta, ya que los resultados obtenidos fueron observados ya desde el primer mes, sin variaciones significativas a lo largo del seguimiento. Los resultados obtenidos en nuestro estudio respecto a la estabilidad lagrimal son comparables a los encontrados en esos trabajos: ellos observaron un aumento del volumen lagrimal y nosotros un alargamiento del TBUT. Otro estudio posterior al nuestro, realizado por Kangari y cols²²², confirma que los cambios observados en el tiempo de ruptura lagrimal son objetivables al mes de consumo de los ácidos grasos omega-3 en el ojo seco, resultado que concuerda con los nuestros, donde el TBUT ha mejorado ya (4,4 segundos) significativamente al mes de inicio del tratamiento.

Pinazo-Durán²²³ analiza la dosis-respuesta del DHA en ojo seco. Concluye que 1050 miligramos de ácidos grasos omega-3 son necesarios para reducir la expresión de citoquinas en pacientes con ojo seco, y por tanto, disminuir los síntomas asociados al mismo. Ello justifica que la dosis el tratamiento de los pacientes de nuestro trabajo haya sido la misma.

Respecto a la variación de la sintomatología, cabe admitir en esta enfermedad una cierta disparidad entre signos y síntomas, como han observado Viso y cols⁸³. Como sabemos, existe una alta incidencia de DGM asintomática. Los signos de esta enfermedad suelen preceder, a veces mucho antes, a los síntomas referidos por los pacientes. En esta línea, el trabajo de Cuevas y cols.²²⁴ refleja la discrepancia entre el inicio de los síntomas y la presencia de los signos, aunque la limitación de dicho estudio es la realización del test de Schirmer tipo I con anestesia, prueba que, desde la reunión del Comité Internacional, se considera inadecuada para la evaluación de la enfermedad, pues enmascara la determinación del TBUT, debiendo emplearse siempre el test de Schirmer tipo I sin anestesia.

Macasai²²⁵, en el año 2008, realiza un ensayo clínico randomizado doble ciego en 30 pacientes con blefaritis y DGM (considerando que en ese año aún no había criterios estrictos de DGM definidos por el Taller Internacional del año 2011), y observó diferencias en el OSDI y en el TBUT de los pacientes suplementados durante un año con un preparado de ácidos grasos omega-3, omega-6 y omega-9. Los cambios fueron estadísticamente significativos en el TBUT en el grupo de tratamiento, y no significativos en el grupo control, al igual que en nuestro trabajo. El test de Schirmer tipo I no mostró diferencias estadísticamente significativas, si bien emplearon el test con anestesia, hecho que como ya se ha comentado puede enmascarar los resultados. Las principales limitaciones de este estudio son, por un lado, el haber empleado

previamente tetraciclinas en la población de estudio, y por otro, emplear una mezcla de ácidos grasos omega-3, omega-6 y omega-9 en la suplementación, sabiendo en la actualidad que los ácidos grasos omega-6 son pro-inflamatorios que intervienen en la cascada del ácido araquidónico ²²⁶.

Un estudio de características similares fue realizado por Bhargava y cols²²⁷ con una muestra de 518 pacientes con diagnóstico de ojo seco y suplementados con ácidos grasos omega-3 (500 mg/día: 325mg EPA + 175mg DHA) durante 3 meses. La mejoría en el TBUT al final del estudio fue del 65 % en el grupo suplementado y del 33% en el grupo placebo ($P=0.005$). La media de cambios de TBUT fue inferior (2,54 segundos) a la encontrada en nuestro trabajo (4,4 segundos). El test de Schirmer I, realizado en este trabajo con anestesia, mejoró significativamente ($p < 0,001$) en el grupo activo en comparación con el grupo placebo, no coincidiendo con los resultados de nuestro estudio ($p = 0,12$), pero sí coincidiendo sin embargo en significación estadística en el grupo activo con respecto al inicio del estudio, con $p = 0,009$. Este estudio (Bhargava y cols.) no especifica la composición del placebo, ni tampoco refiere haber complementado el tratamiento con lágrimas artificiales. La cantidad de ácidos grasos es inferior a la empleada por nosotros. Al igual que nuestro trabajo, no presentan periodo de lavado y valoración de síntomas post-suplementación.

En un meta-análisis realizado por Zhu y cols ²²⁸ no se encuentra mejoría en el TBUT, tan sólo una diferencia de media de 0,33 segundos (95% de intervalo de confianza: -0.05 a 0.72) que no es estadísticamente significativa. Sin embargo en nuestro estudio se observó una reducción significativa de la media 2.96 segundos (95 % de intervalo de confianza: 4.69 a 6.91), lo que es estadísticamente significativa ($p = 0.0000$). En los síntomas del ojo seco, el cuestionario

OSDI, Zhu encuentra una diferencia de la media de puntuación de -2.26 (95% de intervalo de confianza: -4.44 a -0.08), que sí es estadísticamente significativa. Nosotros también hemos encontrado para el mismo test una diferencia estadísticamente significativa, con $p=0.0101$.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es la falta de cuantificación de los niveles de DHA y EPA en el organismo. Galaria y cols²²⁹ relacionan los niveles de DHA y EPA con su presencia en la membrana de los eritrocitos, hecho que les facilita correlacionarlo con la cumplimentación de la dieta, y aunque este estudio también presenta las limitaciones propias de la adecuada monitorización y de la posible variabilidad genética de los pacientes que no desarrollaron los niveles adecuados tras la ingesta, sí da un idea aproximada de la relación de ésta con los cambios en los niveles sanguíneos de PUFAS.

Finalmente, Mahmood²³⁰, en una reciente revisión titulada “Mito o Realidad”, con respecto al uso de los ácidos grasos omega-3 como adyuvantes en el tratamiento del ojo seco, concluye que pueden ser una opción ideal para disminuir el componente inflamatorio de éste. Son necesarios más estudios para determinar las vías de administración y la dosis más óptima de ácidos grasos omega-3 para el tratamiento adyuvante en la DGM. Nuestro trabajo puede constituir el punto de partida para futuros estudios, como el recientemente realizado por Zhengri²³¹ en 2014, en el que empleando lágrimas artificiales de hialuronato enriquecidas con ácidos grasos omega-3 aplicadas tópicamente en ratones con ojo seco, comprueba una disminución de las citoquinas inflamatorias y una mejora de los signos clínicos, abriendo la posibilidad de la vía de administración tópica, minimizando la aparición de efectos adversos sistémicos.

II. Tolerabilidad y efectos adversos del tratamiento coadyuvante

Dado lo relativamente novedoso de la suplementación con ácidos grasos con esta dosificación en el tratamiento de la DGM, no encontramos en la literatura referencias consistentes relativas a los posibles efectos adversos del tratamiento. En nuestra serie de 64 pacientes que inicialmente entraron en el estudio en el primer y tercer trabajo constituyentes de esta tesis, observamos que 2 pacientes (3.12 %) reportaron trastornos digestivos leves al mes de inicio de tratamiento, motivo por el que fueron retirados del estudio. En el segundo trabajo, ya con 905 pacientes, el 70% (634) de los sujetos no refirió ningún efecto adverso. En los pacientes que aparecieron efectos adversos, los más frecuentes fueron regurgitación con sabor a pescado un 13,5 %, náuseas un 5 %, diarrea un 1,8 %, y vómitos un 0,3%. En este último estudio, ningún paciente fue excluido del estudio por estos motivos.

Estos efectos indeseados ya son descritos en la revisión realizada por Skulas-Ray y cols²³² sobre pacientes con hipertrigliceridemia tratados con ácidos grasos omega-3 versus placebo, donde observaron dispepsia en el 8 % frente al 4 % de los pacientes que tomaban placebo, alteraciones del gusto en 2,7 % versus 0 % en grupo placebo, y síndrome catarral en el 3,5 % versus 1,3%. Hay que señalar que en el tratamiento de las hipertrigliceridemias con ácidos grasos omega-3 se ha observado que dosis elevadas de DHA, superiores a 4 gramos, aumentan los niveles de lipoproteínas de baja densidad, hecho que se debe tener en cuenta antes de iniciar la terapia, ya que puede elevar el riesgo cardiovascular.

La suplementación de la dieta con ácidos grasos omega-3 debe también evitarse en pacientes anticoagulados (el Tromboxano A3 y la Prostaglandina I3, compuestos con acción

vasodilatadora y antiagregante, son derivados del EPA), grandes fumadores (por la posible alteración en la pared capilar y el mayor riesgo de sangrado originado por derivados del EPA), trastornos hepáticos y alcohólicos (ambos por presentar alteración en la vía de la coagulación) y alérgicos al pescado o derivados. Nosotros no hemos realizado de forma sistémica determinaciones analíticas en ese sentido, pero sí hemos excluido a los pacientes anticoagulados, embarazadas o madres lactantes, pacientes con riesgo cardiovascular, grandes fumadores, alcohólicos, y aquellos que refirieron alergia al pescado aún sin confirmar mediante test.

De los 905 pacientes, un 16.2 % (147) eran portados de lentes de contacto, y de ellos, el 68 % refirió mejoría en la tolerancia de éstas tras la suplementación, a pesar de no haber referido previamente síntomas de intolerancia al porte de dichas lentes de contacto.

Kokke y col¹⁹⁸, con administración de ácidos grasos omega-6, en un estudio randomizado a doble ciego comparado con placebo en 76 mujeres portadores de lentes de contacto, encontraron mejoría en cuanto al confort en el porte y en cuanto a la altura del menisco lagrimal. Las diferencias con nuestro estudio son la molécula administrada (AOX) y las determinaciones de los valores de estudio (TBUT). Los resultados son algo sorprendentes teniendo en cuenta nuestro conocimiento actual sobre la actividad pro-inflamatoria de los ácidos grasos omega-6.

Quizás una de las limitaciones de nuestro estudio fue la comprobación exacta del cumplimiento del tratamiento. A pesar de la monitorización, aunque un 40% refirió no olvidar nunca la dosis, un 51% sí confesó haber olvidado el tratamiento alguna vez, y un 9% haberlo hecho a menudo.

Respecto al grado de satisfacción referido por los pacientes, un 29% se encontraron muy satisfechos, un 53 % satisfechos, y 17 % dijeron sentirse no satisfechos, coincidiendo este grado de insatisfacción con la presencia de los efectos adversos gastrointestinales citados anteriormente. El grado de satisfacción de los oftalmólogos evaluadores (54) en cuanto a la mejoría objetivable fue también variable. El 41% de los médicos objetivó mejoría franca de los signos en los pacientes, mientras que el 46 % sólo encontró una leve mejoría. Esta segunda encuesta está lógicamente sujeta a la subjetividad del observador, dado el gran número de participantes clínicos, hecho que sin embargo nos ha permitido obtener una gran muestra. Los síntomas subjetivos referidos por los pacientes objeto de estudio (escozor, sensación de arenilla, dolor, visión borrosa) también disminuyeron en frecuencia, puesto que si al principio del estudio el 60 % presentaba síntomas durante todo el día, la cifra se redujo al 30 % al final del tratamiento.

Si bien el primer y tercer trabajo tienen un tamaño muestral que les puede conferir cierta limitación, este segundo trabajo tiene la fortaleza, aunque no emplee la comparación con placebo, de un importante tamaño poblacional y de haber sido realizado sobre una población geográfica amplia no limitada a un área concreta.

III. Impacto del tratamiento coadyuvante sobre la calidad de vida.

Cualquier patología crónica afecta lógicamente a la calidad de vida de las personas que la sufren. Esta situación es aplicable al ojo seco como trastorno, como lo demuestran algunos estudios^{209,233}. El impacto del ojo seco sobre la calidad de vida viene determinado por el dolor y los síntomas irritativos, por la alteración de la función visual, por su efecto sobre la salud general y el bienestar, y por la necesidad de instilación frecuente de gotas lubricantes, lo que puede afectar a la interacción social y laboral.

Existen múltiples cuestionarios para la valoración de la calidad de vida de los pacientes con enfermedades crónicas. El más utilizado es el SF-36 (Health Survey Questionnaire), descrito por Brazier ²⁰⁶ en 1992 y validado por Ware ²⁰⁷ y Stansfeld ²⁰⁸. En el caso del ojo seco, clásicamente se han empleado los cuestionarios OSDI (Ocular Surface Disease Index), VFQ-25 (Visual Function Questionnaire) e IDEEL (Dry Eye on Everyday Life questionnaire)²¹⁰ entre otros. Sin embargo no existe un cuestionario validado para la DGM, por lo que parecía interesante valorar mediante un cuestionario pertinente el estado físico y mental de estos pacientes, y sentar así una base general para futuros estudios. Así lo hizo Champey y cols²³⁴ en el año 2006 con el ojo seco asociado al Síndrome de Sjögren, utilizando el SF-36.

La Organización Mundial de la Salud considera que el SF-36 es una herramienta útil “multicultural” para la valoración de la calidad de vida. Se trata de un cuestionario genérico que utiliza 36 preguntas que han sido validados para numerosas enfermedades crónicas (trastornos reumáticos y lupus eritematoso sistémico, entre otros²³⁴), y que han demostrado ser eficaz en las mismas. Con este cuestionario se pretende establecer el grado de relación existente entre la

severidad de ojo seco u otra patología ocular y la calidad de vida de los pacientes. El paciente, al responder, tiene que tener en consideración su estado las 4 semanas anteriores. El test está compuesto de 36 preguntas con 8 escalas, agrupadas en 2 apartados, uno que evalúa el estado físico y su interferencia con diferentes actividades, y otro que valora el rol psicológico (interés para relacionarse con el medio y capacidad en el trabajo). Una ventaja que presenta este cuestionario es que ha sido ya validado en la población española, pudiendo compararse los resultados obtenidos con la media de la población²³⁵.

Por otra parte, el VFQ-25 es un cuestionario genérico para determinar el impacto de las patologías oculares en la calidad de vida. Está dividido en diferentes secciones que hacen referencia a visión global, visión cercana, visión lejana, limitación en la función social, limitaciones en la función laboral, dependencia, salud mental, conducción, limitación en la visión periférica y cromática, y dolor ocular. Como resultados obtenemos igualmente una escala con valores de 0-100 donde, en este caso, la menor puntuación supone una mayor sintomatología. Sin embargo, este cuestionario no es recomendable, según Grubbs y cols²¹⁰, para valorar la calidad de los pacientes con afectación de la superficie ocular, ya que estudia más bien la salud visual en general, relativa a la percepción del sujeto en determinadas situaciones, como lectura, conducción, etc.

Baoudouin y cols²³⁶ utilizan el QoL (Quality of life questionnaire for ocular surface disease), un cuestionario que consiste en 28 preguntas para valorar la calidad de vida en patologías de la superficie ocular. Las preguntas engloban aspectos que van desde la aceptación del tratamiento al empleo de maquillaje o incluso el sentimiento emocional. En su estudio investigan el impacto de una combinación de omega 3 y 6 y otros antioxidantes sobre ojo seco, durante 1 mes. El

antígeno de histocompatibilidad HLA-DR como marcador de inflamación en las células epiteliales conjuntivales fue analizado para valorar la cumplimentación del protocolo, objetivando el descenso de la misma en los suplementados. Los autores concluyen que los PUFAS pueden acompañar al tratamiento de las lágrimas artificiales para mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes afectados, aunque no han encontrado significación estadística en la disminución de los síntomas con respecto a los signos.

Sin embargo, García-Catalán y cols²⁰⁹, en el año 2009, valorando pacientes con ojo seco, refieren que tanto el OSDI como el VFQ-25 son métodos adecuados de evaluación de la calidad de vida en estos pacientes, y que el BUT y la tinción corneal proporcionan una medida indirecta de la calidad de vida.

El OSDI es un cuestionario específico que incluye tres sub-escalas, referidas todas ellas al estado del paciente durante la última semana: Discomfort ocular (hace referencia a síntomas como sensación de cuerpo extraño o dolor ocular), Funcionalidad (mide la limitación para llevar a cabo tareas cotidianas como leer o usar el ordenador) y Factores ambientales (determina el impacto de los mismos en pacientes con ojo seco). Como posibles respuestas nos encontramos con: siempre, casi siempre, la mitad del tiempo, algunas veces y nunca. La puntuación final oscila en una escala de 0-100, donde la menor puntuación implica menos problemas y síntomas.

En nuestro trabajo hemos empleado para el análisis de la calidad de vida el cuestionario SF-36²⁰⁶, que valora el perfil físico y mental de los sujetos partiendo de una muestra homogénea. Hemos encontrado mejoría tanto en el perfil mental ($p=0,002$) como en el físico ($p=0,000$) en

el grupo de estudio que recibió los ácidos grasos omega-3 a los tres meses de tratamiento, de manera positiva y estadísticamente significativa. En el grupo placebo hubo un empeoramiento físico ($p=0,052$) y psíquico ($p=0,16$) no significativo con respecto al inicio del estudio, sin que sea posible determinar la causa del mismo.

Se necesitan más estudios de suplementación con ácidos grasos, valorando tamaños muestrales más grandes, y posiblemente realizando determinaciones de marcadores inflamatorios y analíticas sistémicas, para conocer más profundamente los beneficios que ellos pueden aportar en el tratamiento de la DGM, y en la calidad de vida de los pacientes.

VII. CONCLUSIONES

VIII. CONCLUSIONES

Los ácidos grasos omega- 3 en dosis de 1,5 gramos al día suministrados en la dieta junto a antioxidantes, aumentan el TBUT en los sujetos con DGM, objeto de nuestro estudio.

Este aporte nutraceútico, evidenció una mejoría clínicamente significativa tanto en los síntomas como en los signos de la DGM, fundamentalmente el eritema del borde palpebral , escamas duras, blandas y grasientas ; pouting, capping y obliteración de los orificios, y la mejora en la calidad de la expresión glandular.

La terapia adyuvante con ácidos grasos omega 3 y antioxidantes, y el uso concomitante de lágrimas artificiales, presenta buena tolerabilidad y mínimos efectos adversos.

La calidad de vida (física y mental) de pacientes con DGM, mejoró de manera significativa con el tratamiento de ácidos grasos omega 3, antioxidantes, lágrimas artificiales sin conservantes y limpieza de bordes palpebrales tras el tratamiento de 3 meses.

IX BIBLIOGRAFÍA

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Kaufman PL, ALm A. Adlers Physiology of the eye. 10th ed. Mosby. 2003.
2. Holland EJ, Mannis MJ. Ocular Surface Disease. New York. Springer-Verlag.2002.
3. Solomon A, Dursun D, Liu Z et al. Pro-and anti-inflammatory forms of IL-1 in tear fluid and conjunctiva of pacientes with dry eye disease. Invest Ophthalmology Visual Science 2001;42: 2283-92.
4. Azar DT, Hahn TW, Jain S, et al. Matrix metalloproteinases are expressed during wound healing after excimer laser keratectomy. Cornea 1996;15 18-24.
5. Alfonso A, Sobrin L, Monroy C et al. Tear fluid gelatinase B activity correlates with IL-1^a concentration and fluorescein clearance in ocular rosácea. Invest Ophthalmology Visual Sciences 1999;40:2506-12.
6. Dry Eye Workshop. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the International Dry Eye Workshop. Ocul Surf. 2007;5(2):75–92. [No authors listed].
7. Korb DR, Henriquez AS. Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. J Am Optom Assoc. 1980;51:243–251.
8. Jester J, Nicolaides N, Smith RE. Meibomian gland studies: histologic and ultrastructural investigations. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1981;20:537–547.
- 9 Jester JV, Rife L, Nii D, Luttrull JK, Wilson L, Smith RE. In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1982;22:660–667.
10. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease: classification and grading of lid changes. Eye. 1991;5:395–411.
11. Begley C, Chalmers R, Abetz L, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. Invest Ophthalmol Vis Sci..2003;44:4753–476.
12. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV.Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. Cornea.1991;10:277–285.
- 13 Mathers WD, Billborough M. Meibomian gland function and giant papillary conjunctivitis. Am J Ophthalmol. 1992;114:188–192.
14. Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. Ophthalmology.1998;105:1485–1488.
15. Obata H, Horiuchi H, Miyata K, Tsuru T, Machinami R. Histopathological study of the meibomian glands in 72 autopsy cases (in Japanese). Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 1994;98:765–771.
16. Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of meibomian disease to dry eye. Ocul Surf. 2004;2:149 –164.
17. Nelson et al The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Repot of the definition and classificaction subcomite IOVS , Special Issue 2011;52:4
18. Heinrich Meibom, the younger 1638–1700 (doctor). 2010. Disponible en http://en.wikipedia.org/wiki/Heinrich_Meibom_%28poet%29.
19. Meibom H. De Vasis Palpebrarum Novis Epistola Helmestadi: Typis & sumptibus Helmstadt, Germany: Henningi Mulleri; 1666.
20. Bron AJ, Tripathi DM, Tripathi BJ. Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit. London: Chapman & Hall Medical; 1997: 231.
21. Tiffany JM,Knop E, Knop N. Anatomical and developmental background of the meibomian gland. In: Tiffany JM ed. Proceedings of the Meibom 2000 Workshop. Boca Raton, FL: CRC Press; 2000.
22. Saemisch T, Virchow H. Mikroskopische Anatomie der äusseren Augenhaut und des Lidapparates. In: Saemisch T ed. Graefe-Saemisch Handbuch der gesamten Augenheilkunde. Band I, I. Abteilung, Kapitel II. 2 ed. Leibzig: Verlag W. Engelmann; 1910:431

23. Wolff E. *Anatomy of the Eye and Orbit*. London: Lewis and Co.; 1954.
24. Knop N, Knop E. [Meibomian glands, Part I: anatomy, embryology and histology of the meibomian glands]. *Meibom-Drüsen, Teil I: Anatomie, Embryologie und Histologie der Meibom-Drüsen*. *Ophthalmologe*. 2009;106:872–883.
25. Greiner JV, Glonek T, Korb DR, et al. Volume of the human and rabbit meibomian gland system. *Adv Exp Med Biol*. 1998;438:339–343.
26. Mann I. *The Development of the Human Eye*. Cambridge UK: Cambridge University Press; 1928.
27. Barber AN. *Embryology of the Human Eye*. St. Louis: C. V. Mosby Co.; 1955:193–195.
28. Andersen H, Ehlers N, Matthiessen ME. Histochemistry and development of the human eyelids. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1965;43:642–668.
29. Zhang H, Hara M, Seki K, Fukuda K, Nishida T. Eyelid fusion and epithelial differentiation at the ocular surface during mouse embryonic development. *Jpn J Ophthalmol*. 2005;49:195–204.
30. Knop E, Ludescher M, Knop N. Keratinisation status and cytokeratins of the Human Meibomian gland epithelium. *Acta Ophthalmol*. 2009;87:2232.
31. Straatsma BR. Cystic Degeneration of the Meibomian Glands. *AMA Arch Ophthalmol*. 1959;61:918–927.
32. Jester JV, Nicolaides N, Smith RE. Meibomian gland studies: histologic and ultrastructural investigations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;20:537–547.
33. Nicolaides N, Kaitaranta JK, Rawdah TN, Macy JL, Boswell FM, Smith RE. Meibomian gland studies: comparison of steer and human lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;20:522–536.
34. Gorgas K, Völkl A. Peroxisomes in sebaceous glands. IV. Aggregates of tubular peroxisomes in the mouse Meibomian gland. *Histochem J*. 1984;16:1079–1098.
35. Olami Y, Zajicek G, Cogan M, Gnessin H, Pe'er J. Turnover and migration of meibomian gland cells in rats' eyelids. *Ophthalmic Res*. 2001;33:170–175.
36. E, Knop N. [Meibomian glands. Part II: Physiology, characteristics, distribution and function of meibomian oil] *Meibom-Drüsen Teil II: Physiologie, Eigenschaften, Verteilung und Funktion des Meibom-Öls*. *Ophthalmologe*. 2009;106:884–892.
37. Seifert P, Spitznas M. Immunocytochemical and ultrastructural evaluation of the distribution of nervous tissue and neuropeptides in the meibomian gland. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1996;234:648–656.
38. Thiboutot D. Regulation of Human Sebaceous Glands. *J Invest Dermatol*. 2004;123:1–12.
39. Dougherty JM, McCulley JP. Bacterial lipases and chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986;27:486–491.
40. Dougherty JM, McCulley JP. Comparative bacteriology of chronic blepharitis. *Br J Ophthalmol*. 1984;68:524–528.
41. Bron AJ, Tiffany JM. The meibomian glands and tear film lipids. Structure, function, and control. *Adv Exp Med Biol*. 1998;438:281–295.
42. Chew CK, Hykin PG, Jansweijer C, Dikstein S, Tiffany JM, Bron AJ. The casual level of meibomian lipids in humans. *Curr Eye Res*. 1993;12:255–259.
43. Chew CK, Jansweijer C, Tiffany JM, Dikstein S, Bron AJ. An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the meibometer. *Curr Eye Res*. 1993;12:247–254.
44. Linton RG, Curnow DH, Riley WJ. The meibomian glands: An investigation into the secretion and some aspects of the physiology. *Br J Ophthalmol*. 1961;45:718–723.
45. Josephson JE. Appearance of the precocular tear film lipid layer. *Am J Optom Physiol Opt*. 1983;60:883–887.
46. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:723–729.

47. Norn M. Expressibility of meibomian secretion: relation to age, lipid precorneal film, scales, foam, hair and pigmentation. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1987;65:137–142.
48. Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea*. 2008;27:1142–1147.
49. Norn M. Meibomian orifices and Marx's line; studied by triple vital staining. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1985;63:698–700.
50. Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology*. 2008;115:911–915.
51. Blackie CA, Korb DR. Recovery time of an optimally secreting meibomian gland. *Cornea*. 2009;28:293–297.
52. Blackie CA, Korb DR. The diurnal secretory characteristics of individual meibomian glands. *Cornea*. 2010;29:34–38.
53. Perra MT, Serra A, Sirigu P, Turno F. Histochemical demonstration of acetylcholinesterase activity in human Meibomian glands. *Eur J Histochem*. 1996;40:39–44.
54. Luhtala J, Palkama A, Uusitalo H. Calcitonin gene-related peptide immunoreactive nerve fibers in the rat conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32:640–645.
55. Hartschuh W, Weihe E, Reinecke M. Peptidergic (neurotensin, VIP, substance P) nerve fibres in the skin: immunohistochemical evidence of an involvement of neuropeptides in nociception, pruritus and inflammation. *Br J Dermatol*. 1983;109 (suppl 25):14–7:14–17.
56. Kwang WJ, Alibardi L. Structural and immunocytochemical characterization of keratinization in vertebrate epidermis and epidermal derivatives. In: Kwang WJ ed. *International Review of Cytology A Survey of Cell Biology*. Vol. 253. Academic Press; 2006:177–259.
57. Butovich IA, Uchiyama E, McCulley JP. Lipids of human meibum: mass-spectrometric analysis and structural elucidation. *J Lipid Res*. 2007;48:2220–2235.
58. Harvey DJ, Tiffany JM, Duerden JM, Pandher KS, Mengher LS. Identification by combined gas chromatography-mass spectrometry of constituent long chain fatty acids and alcohols from the meibomian glands of the rat and a comparison with human meibomian lipids. *J Chromatogr*. 1987;414:253–263.
59. Tiffany JM, Dart JKG. Normal and abnormal functions of meibomian secretion. *R Soc Med Int Congr Symp Ser*. 1981;40:1061–1064.
60. Kaercher T, Mobius D, Welt R. Biophysical behaviour of the infant Meibomian lipid layer. *Int Ophthalmol*. 1994;18:15–19.
61. Kaercher T, Honig D, Mobius D. Brewster angle microscopy. A new method of visualizing the spreading of Meibomian lipids. *Int Ophthalmol*. 1993;17:341–348.
62. Kaercher T, Mobius D, Welt R. Biophysical characteristics of the Meibomian lipid layer under in vitro conditions. *Int Ophthalmol*. 1992;16:167–176.
63. Franck C. Fatty layer of the precorneal film in the 'office eye syndrome'. *Acta Ophthalmol Copenh*. 1991;69:737–743.
64. Henriquez AS, Korb DR. Meibomian glands and contact lens wear. *Br J Ophthalmol*. 1981;65:108–111.
65. Ong BL, Hodson SA, Wigham T, Miller F, Larke JR. Evidence for keratin proteins in normal and abnormal human meibomian fluids. *Curr Eye Res*. 1991;10:1113–1119.
66. Korb DR, Henriquez AS. Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. *J Am Optom Assoc*. 1980;51:243–251.
67. Jester J, Nicolaides N, Smith RE. Meibomian gland studies: histologic and ultrastructural investigations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;20:537–547.
68. Jester JV, Rife L, Nii D, Luttrull JK, Wilson L, Smith RE. In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1982;22:660–667.

69. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease: classification and grading of lid changes. *Eye*. 1991;5:395–411.
70. Begley C, Chalmers R, Abetz L, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:4753–476.
71. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea*. 1991;10:277–285.
72. Mathers WD, Billborough M. Meibomian gland function and giant papillary conjunctivitis. *Am J Ophthalmol*. 1992;114:188–192.
73. Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology*. 1998;105:1485–1488.
74. Obata H, Horiuchi H, Miyata K, Tsuru T, Machinami R. Histopathological study of the meibomian glands in 72 autopsy cases (in Japanese). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1994;98:765–771.
75. Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocul Surf*. 2004;2:149–164.
76. Nelson et al The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the definition and classification subcommittee IOVS, Special Issue 2011;52:4
77. Arita R, Itoh K, Inoue K, Kuchiba A, Yamaguchi T, Amano S. Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. *Ophthalmology*. 2009;116:379–384.
78. Landthaler M, Kummermehr J, Wagner A, Plewig G. Inhibitory effects of 13-cis-retinoic acid in human sebaceous glands. *Arch Dermatol Res*. 1980;269:297–309.
79. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology*. 1982;89:1173–1180.
80. Cunliffe W. *Acne*. London: Martin Dunitz; 1989.
81. Lekhanont K, Rojanaporn D, Chuck RS, Vongthongsri A. Prevalence of dry eye in Bangkok, Thailand. *Cornea*. 2006;25:1162–1167.
82. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology*. 1998;105:1114–1119.
83. Viso E, Rodríguez-Ares MT, Abelenda D, Ouviaña B, Gude F. Prevalence of asymptomatic and symptomatic Meibomian Gland Dysfunction in the general population of Spain. *IOVS* 2012; 53: 2601–2606.
84. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol*. 1997;124:723–728.
85. Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, Liu JH, Chou P, Hsu WM. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: The Shihpai Eye Study. *Ophthalmology*. 2003;110:1096–1101.
86. Gipson IK. The ocular surface: the challenge to enable and protect vision: the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:4390–4398.
87. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the International Dry Eye Workshop. (2007). *Ocul Surf*. 2007;5:75–92.
88. Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology*. 1998;105:1485–1488.
89. Bron AJ, Yokoi N, Gafney E, Tiffany JM. Predicted phenotypes of dry eye: proposed consequences of its natural history. *Ocul Surf*. 2009;7:78–92.
90. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea*. 1991;10:277–285.
91. Kheirkhah A, Casas V, Li W, Raju VK, Tseng SC. Corneal manifestations of ocular demodex infestation. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:743–749.
92. Den S, Shimizu K, Ikeda T, Tsubota K, Shimmura S, Shimazaki J. Association between meibomian gland changes and aging, sex, or tear function. *Cornea*. 2006;25:651–655.

93. Hykin PG, Bron AJ. Age-related morphological changes in lid margin and meibomian gland anatomy. *Cornea*. 1992;11:334–342.
94. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1286–1292.
95. Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye Work-Shop. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. (2007). *Ocul Surf*. 2007;5:93–107.
96. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, et al. Androgen deficiency, meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;966:211–222.
97. Mathers WD, Stovall D, Lane JA, Zimmerman MB, Johnson S. Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production. *Cornea*. 1998;17:353–358.
98. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, et al. Incidence of physician-diagnosed primary Sjogren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:593–599.
99. Zuber TJ. Rosacea. *Prim Care*. 2000;27:309–318.
100. Zuber TJ. Rosacea: beyond first blush. *Hosp Pract (Minneapolis)*. 1997;32:188–189.
101. Zengin N, Tol H, Balevi S, Gunduz K, Okudan S, Endogru H. Tearfilm and meibomian gland functions in psoriasis. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996;74:358–360.
102. Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular rosacea: patient characteristics and follow-up. *Ophthalmology*. 1997;104:1863–1867.
103. Alvarenga LS, Mannis MJ. Ocular rosacea. *Ocul Surf*. 2005;3:41–58.
104. Sotozono C, Ang LP, Koizumi N, et al. New grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology*. 2007;114:1294–1302.
105. Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, et al. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:1125–1130.
106. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland morphology and tear osmolarity: changes with Accutane therapy. *Cornea*. 1991;10:286–290.
107. Egger SF, Huber-Spitzy V, Bohler K, et al. Ocular side effects associated with 13-cis-retinoic acid therapy for acne vulgaris: clinical features, alterations of tearfilm and conjunctival flora. *Acta Ophthalmol Scand*. 1995;73:355–357.
108. Erdem U, Ozdegirmenci O, Sobaci E, Sobaci G, Goktolga U, Dagli S. Dry eye in post-menopausal women using hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2007;56:257–262.
109. Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:763–768.
110. Yaginuma Y, Yamada H, Nagai H. Study of the relationship between lacrimation and blink in VDT work. *Ergonomics*. 1990;33:799–809.
111. Fenga C, Aragona P, Cacciola A, et al. Meibomian gland dysfunction and ocular discomfort in video display terminal workers. *Eye*. 2008;22:91–95.
112. Henriquez AS, Korb DR. Meibomian glands and contact lenswear. *Br J Ophthalmol*. 1981;65:108–111.
113. Korb DR, Henriquez AS. Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. *J Am Optom Assoc*. 1980;51:243–251.
114. Ong BL, Larke JR. Meibomian gland dysfunction: some clinical, biochemical and physical observations. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1990;10:144–148.
115. Hom MM, Martinson JR, Knapp LL, Paugh JR. Prevalence of meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci*. 1990;67:710–712.
116. Mathers WD, Billborough M. Meibomian gland function and giant papillary conjunctivitis. *Am J Ophthalmol*. 1992;114:188–192.

117. Martin NF, Rubinfeld RS, Malley JD, Manzitti V. Giant papillary conjunctivitis and meibomian gland dysfunction blepharitis. *CLAO J.* 1992;18 :165–169.
118. Ohnishi Y, Kohno T, Ishibashi T, Shinoda Y. Macroscopic observation of the meibomian gland of the monkeys with experimental PCB intoxication (in Japanese). *Fukuoka Igaku Zasshi.* 1983;74: 240–245.
119. Jester JV, Rife L, Nii D, Luttrull JK, Wilson L, Smith RE. In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis.*
120. Gutgesell VJ, Stern GA, Hood CI. Histopathology of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol.* 1982; 94:383–387.
121. Obata H, Horiuchi H, Miyata K, Tsuru T, Machinami R. Histopathological study of the meibomian glands in 72 autopsy cases (in Japanese). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1994; 98: 765–771.
122. Choo PH. Distichiasis, trichiasis, and entropion: advances in management. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42: 75–87.
123. Shammas HJ, Tabbara KF, Der K, V. Distichiasis of the lids and lymphedema of the lower extremities: a report of ten cases. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1979;16: 129–132.
124. Lambert RW, Smith RE. Pathogenesis of blepharoconjunctivitis complicating 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) therapy in a laboratory model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29:1559–1564.
125. Hykin PG, Bron AJ. Age-related morphological changes in lid margin and meibomian gland anatomy. *Cornea.* 1992;11:334–342.
126. Sullivan DA, Yamagami H, Liu M, et al. Sex steroids, the meibomian gland and evaporative dry eye. *Adv Exp Med Biol.* 2002; 506:389–399.
127. Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4874–4882.
128. Jester JV, Nicolaides N, Kiss-Palvolgyi I, Smith RE. Meibomian gland dysfunction, II: The role of keratinization in a rabbit model of MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30:936–945.
129. Shine WE, McCulley JP. Association of meibum oleic acid with meibomian seborrhea. *Cornea.* 2000;19:72–74.
130. McCulley JP, Shine WE. The lipid layer of tears: dependent on meibomian gland function. *Exp Eye Res.* 2004;78:361–365.
131. Butovich IA, Millar TJ, Ham BM. Understanding and analyzing meibomian lipids (review). *Curr Eye Res.* 2008;33:405–420.
132. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology.* 1982;89:1173–1180.
- 133 Gupta AK, Bluhm R. Seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:13–26.
134. Zouboulis CC, Xia L, Akamatsu H, et al. The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhoea and acne. *Dermatology.* 1998;196:21–31.
135. Jackson WB. Blepharitis: current strategies for diagnosis and management. *Can J Ophthalmol.* 2008;43:170–179.
136. Shine WE, McCulley JP. Meibomian gland triglyceride fatty acid differences in chronic blepharitis patients. *Cornea.* 1996;15:340–346.
137. Kellum RE. Acne vulgaris: studies in pathogenesis—relative irritancy of free fatty acids from C2 to C16. *Arch Dermatol.* 1968; 97:722–726
138. Shine WE, McCulley JP. Polar lipids in human meibomian gland secretions. *Curr Eye Res.* 2003;26:89–94.
139. Obata H. Anatomy and histopathology of human Meibomian gland. *Cornea.* 2002;21(Suppl. 2):S70–S74.
140. Wolff E, ed. *The Anatomy of the Eye and Orbit.* 4th ed. London: H. K. Lewis and Co; 1954.

141. Butovich IA, Millar TJ, Ham BM. Understanding and analyzing meibomian lipids: a review. *Curr Eye Res.* 2008;33:405–420.
142. Dougherty JM, McCulley JP. Analysis of the free fatty acid component of meibomian secretions in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986;27:52–56.
143. Sullivan BD, Evans JE, Krenzer KL, Reza Dana M, Sullivan DA. Impact of antiandrogen treatment on the fatty acid profile of neutral lipids in human meibomian gland secretions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4866–4873.
144. Mathers WD, Lane JA. Meibomian gland lipids, evaporation, and tear film stability. *Adv Exp Med Biol.* 1998;438:349–360.
145. Mathers WD, Stovall D, Lane JA, Zimmerman MB, Johnson S. Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production. *Cornea.* 1998;17:353–358.
146. Zengin N, Tol H, Gunduz K, Okudan S, Balevi S, Endogru H. Meibomian gland dysfunction and tear film abnormalities in rosacea. *Cornea.* 1995;14:144–146.
147. Benitez del Castillo JM, Wasfy MA, Fernandez C, Garcia-Sanchez J. An in vivo confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(9):3030–3035.
148. Chew CK, Jansweijer C, Tiffany JM, Dikstein S, Bron AJ. An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the meibometer. *Curr Eye Res.* 1993;12:247–254.
149. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LV. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res.* 2004;78:347–360.
150. Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J 2nd. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol.* 1978; 96(4):677– 681.
151. Farris RL. Tear osmolarity—a new gold standard? *Adv Exp Med Biol.* 1994;350:495–503.
152. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea.* 1998;17: 38 –56.
153. Norn MS. Tear secretion in normal eyes: estimated by a new method—the lacrimal streak dilution test. *Acta Ophthalmol.* 1965;43:567–573.
154. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Kinoshita S. Reflective meniscometry:a new field of dry eye assessment. *Cornea.* 2000;19: S37–S43.
155. Salomon-Ben Maya et al Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. *Clinical Ophthalmology.* 2014; 8: 581–590.
156. Bron, Anthony J. et al. Grading of Corneal and Conjunctival Staining in the Context of Other Dry Eye Tests. *Cornea* 2003; 22 640-650.
157. Lemp MA, Nichols KK. Blepharitis in the United States 2009: a survey-based perspective on prevalence and treatment. *Ocul Surf.* 2009;7:S1–S14.
158. Yokoi N, Yamada H, Mizukusa Y, et al. Rheology of tear film lipid layer spread in normal and aqueous tear-deficient dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:5319–5324.
159. Aubert JD, Juillerat-Jeanneret L, Fioroni P, Dayer P, Plan PA, Leuenberger P. Function of human alveolar macrophages after a 3-day course of azithromycin in healthy volunteers. *Pulm Pharmacol Ther.* 1998;11:263–269.
160. Fraunfelder FW. Corneal toxicity from topical ocular and systemic medications. *Cornea.* 2006;25:1133–1138.
161. Goto E, Shimazaki J, Monden Y, et al. Low-concentration homogenized castor oil eye drops for noninflamed obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology.* 2002;109:2030–2035.
162. Romero JM, Biser SA, Perry HD, et al. Conservative treatment of meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens.* 2004;30:14 –19.

163. Keith CG. Seborrhoeic blepharo-kerato-conjunctivitis. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1967;87:85–103.
164. McCulley JP, Shine WE. Changing concepts in the diagnosis and management of blepharitis. *Cornea.* 2000;19:650–658.
165. Seal DV, Wright P, Ficker L, Hagan K, Troski M, Munday P. Placebo controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea. *Br J Ophthalmol.* 1995; 79:42– 45.
166. Barnhorst DA, Jr, Foster JA, Chern KC, Meisler DM. The efficacy of topical metronidazole in the treatment of ocular rosacea. *Ophthalmology.* 1996;103:1880–1883.
167. Scoper SV. Review of third-and fourth-generation fluoroquinolones in ophthalmology: in-vitro and in-vivo efficacy. *Adv Ther.* 2008;25:979–994.
168. Sacre Hazouri JA. Macrolides. Antiinflammatory and immunomodulator effects. Indication in respiratory diseases (in Spanish). *Rev Alerg Mex.* 2006;53:108–122.
169. Sneddon IB. A clinical trial of tetracycline in rosacea. *Br J Dermatol.* 1966;78:649–652.
170. Frucht-Pery J, Sagi E, Hemo I, Ever-Hadani P. Efficacy of doxycycline and tetracycline in ocular rosacea. *Am J Ophthalmol.* 1993
171. Ta CN, Shine WE, McCulley JP, Pandya A, Trattler W, Norbury JW. Effects of minocycline on the ocular flora of patients with acne rosacea or seborrhoeic blepharitis. *Cornea.* 2003;22:545–548.
172. Hoepflich PD, Warshauer DM. Entry of four tetracyclines into saliva and tears. *Antimicrob Agents Chemother.* 1974;5:330–336.
173. Dougherty JM, McCulley JP, Silvany RE, Meyer DR. The role of tetracycline in chronic blepharitis. Inhibition of lipase production in staphylococci. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32:2970– 2975.
174. Sobrin L, Liu Z, Monroy DC, et al. Regulation of MMP-9 activity in human tear. *Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:1703–1709.
175. Lee H, Min K, Kim W K, Kim T I. Minocycline controls clinical outcomes and inflammatory cytokines in moderate and severe meibomian gland dysfunction. *American J. Ophthalmology* 2012; 154: 949-957.
176. Sanchez J, Somolinos AL, Almodovar PI, Webster G, Bradshaw M, Powala C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the combined effect of doxycycline hyclate 20-mg tablets and metronidazole 0.75% topical lotion in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:791–797.
177. Jackson WB. Blepharitis: current strategies for diagnosis and management. *Can J Ophthalmol.* 2008;43:170–179.
178. Gaynes BI, Fiscella R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for ophthalmic use: a safety review. *Drug Saf.* 2002;25: 233–250
179. Schechter BA, Katz RS, Friedman LS. Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Adv Ther.* 2009;26: 651–659.
180. Prabhasawat P, Tesavibul N, Mahawong W. A randomized double-masked study of 0.05 % cyclosporine ophthalmic emulsion in the treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea* 2012;31:1386-1393.
181. Perry H, Doshi-Carnevale S, Donnenfeld ED, Solomon R, Biser SA; Bloom AH. Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2006;25:171-175.
182. Rubin M, Rao SN. Efficacy of topical cyclosporin 0.05% in the treatment of posterior blepharitis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006; 22:47–53.
183. Sullivan BD, Evans JE, Cermak JM, Krenzer KL, Dana MR, Sullivan DA. Complete androgen insensitivity syndrome: effect on human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1689–1699.
184. Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4874–4882
185. Worda C, Nepp J, Huber JC, Sator MO. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas.* 2001;37:209–212.

186. Arita R, Suehiro J, Haraguchi T, Maeda S, Maeda K, Tokoro H, Amano S. Topical diquafosol for patients with obstructive meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol*. 2013 Jun;97(6):725-9.
187. Kamiya K, Nakanishi M, Ishii R, et al. Clinical evaluation of the additive effect of diquafosol tetrasodium on sodium hyaluronate monotherapy in patients with dry eye syndrome: a prospective, randomized, multicenter study. *Eye (Lond)*. 2012;26:1363–1368.
188. Devlin, T. M. 2004. *Bioquímica*, 4ª edición. Reverté, Barcelona.
189. Serhan CN. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol*. 2007;25: 101–37.
190. D'Aquisto F et al. Inhibition of nuclear factor kappa B (NF-KB) an emerging theme in anti-inflammatory therapies. *Molecular Interventions* 2002; 2(1):22-35.
191. Weiquin C et al. Anti-inflammatory effect of Docosahexaenoic Acid on Cytokine-Induced Adhesion Molecule Expression in Human Retinal Vascular Endothelial Cells. *Invest Ophthalmology Visual Sciences*. 2005 November; 46(11): 4342-4347.
192. Enríquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, et al. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol Vis*. 2010; 16: 862–873.
193. Uauy R, Hoffman DR, Peirano P et al. Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids* 2001; 36:885-895.
194. Morale SE, Hoffman DR, Castaneda YS, et al. Duration of long-chain polyunsaturated fatty acids availability in the diet and visual acuity. *Early Human Dev*. 2005;81: 197-203.
195. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *The Journal of the American Medical Association*. 2013;309:2005–2015.
196. Cortina S, Bazan H. Docosahexaenoic Acid, Protectins and Dry Eye. *Current Opinion Clin Nutri Metab Care*. 2011 14(2): 132-137.
197. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutri* 2000; 71: S343-8.
198. Kokke KH, Morris JA, Lawrenson JG. Oral omega -6 fatty acid treatment in contact lens associated dry eye. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2008;31: 141-6.
199. Rashid S, Jin Y, Ecoiffier T. Topical Omega-3 fatty acids for treatment of dry eye. *Arch Ophthalmology* 2008;126: 219-225.
200. Bazan NG. Cellular and molecular events mediated by docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 signaling in photoreceptor cell survival and brain protection. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;81:205–211. Updated review describing effects of DHA derivatives, in particular neuroprotectin D1 (NPD1).
201. Solomon et al. Anti-inflammatory effects of resolving –D1 on human corneal epithelial cells: in vitro study. *Journal of Inflammation* 2013; 116: 1-11.
202. Muller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res*. 2003;76:521–542.
203. Joo ML, Yuhan KR, Hyon JY, et al. The effect of nerve growth factor on corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:1338–41.
204. Esquenazi S, Bazan HE, Bui V, et al. Topical combination of NGF and DHA increases rabbit corneal nerve regeneration after photorefractive keratectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:3121–3127.
205. Mukherjee PK, Marcheselli VL, Barreiro S, et al. Neurotrophins enhance retinal pigment epithelial cell survival through neuroprotectin D1 signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:13152–13157.
206. Brazier, 1992. «Validating the SF-36 Health Survey questionnaire: New outcome measure for primary care». *British Medical Journal* 305(6846), 160-164.

207. Ware et al, 1994. «Physical and Mental Health»Summary Scales: A User's Manual. The Health Institute, New England Medical Center: Boston, MA.
208. Stansfeld et al, 1997. «Assessing the validity of the SF-36 general Health Survey». *Quality of Life Research* 6 (3), 217-224.
209. García-Catalán MR, Jerez-Olivera E, Benítez-Del-Castillo-Sánchez JM. Ojo seco y calidad de vida [Dry eye and quality of life]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84:451–458. Spanish.
210. Grubbs JR Jr, Tolleson-Rinehart S, Huynh K, Davis RM. A review of quality of life measures in dry eye questionnaires. *Cornea*. 2014;33: 215–218. 27.
211. Arterburn LM, et al; Distribution interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans; *Am J Clin Nutr* 2006; 83(suppl): 1467S-76S.
212. Harzer G, et al; Changing patterns of human milk lipids in the course of the lactation and during the day; *Am J Clin Nutr* 1983; 37:612-21.
213. Sala-Vila A, et al; The intramolecular position of docosahexaenoic acid in the triacylglycerol sources used for pediatric nutrition has a minimal effect on its metabolic use; *Nutr Res* 2008; 28:131-136.
214. Martin JC, et al; Triacylglycerol structure of human colostrum and mature milk; *Lipids* 1993; 8:637-43.
215. Harauma A, et al; Potential for daily supplementation of n-3 fatty acids to reverse symptoms of dry eye in mice; *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2014;90 (6):207-13.
216. Erdinest N, Shmueli O, Grossman Y, Ovadia H, Solomon A. Anti-inflammatory effects of alpha linolenic acid on human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(8):4396–4406.
217. Sullivan BD, et al; Correlation between nutrient intake and the polar lipid profile of meibomian gland secretions in women with Sjögren's syndrome; *Lacrimal gland, Tear Film and dry eye Syndromes*; Kluwer Academic/Plenum Publishers 2002.
218. Surette ME. The science behind dietary omega-3 fatty acids. *CMAJ*. 2008;178 (2):177–180
219. Roncone M, Bartlett H, Eperjesi F. Essential fatty acids for dry eye: a review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2010;33(2):49–54; quiz 100.
220. Galbis-Estrada C, Pinazo-Durán MD, Cantú-Dibildox J, Marco-Ramírez C, Díaz-Llopis M, Benítez-del-Castillo J. Patients undergoing long-term treatment with antihypertensive eye drops responded positively with respect to their ocular surface disorder to oral supplementation with antioxidants and essential fatty acids. *Clin Interv Aging*. 2013;8: 711–719.
221. Wojtowicz JC, Butovich I, Uchiyama E, Aronowicz J, Agee S, McCulley JP. Pilot, prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial of an omega-3 supplement for dry eye. *Cornea*. 2011;30(3):308–314.
222. Kangari H, Eftekhari MH, Sardani S, et al. Short-term consumption of oral omega-3 and dry eye syndrome. *Ophthalmology*. 2013;120(11): 2191–2196.
223. Pinazo-Duran MD, et al; Effects of a Nutraceutical formulation based on the combination of antioxidants and ω -3 essential fatty acids in the expression of inflammation and immune response mediators in tears from patients with dry eye disorders; *Clin Interv Aging* 2013; 8:139-148.
224. Cuevas M, González-García M J, Castellanos E, Quispalla R, De la Parra P, Fernández I, Calonge M. Correlations among symptoms, signs, and clinical test in evaporative-type dry eye disease caused by meibomian gland dysfunction(MGD). *Current Eye Research* 2012; 37(10); 855-863.
225. Macsai MS. The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2008;106:336–356.
226. Aragona P, Bucolo C, Spinella R, Giuffrida S, Ferreri G. Systemic Omega-6 essential fatty acids treatment and PGEI tear content in Sjögren's Syndrome Patients. *IOVS* 2005;46:4447-44479.
227. Bhargava R, Krumar P, Kumar M, Mishra A. A randomized controlled trial of omega 3 fatty acids in dry eye syndrome. *Ind J. Ophthalmology*. 2013;6811:816.

228. Zhu W, Wu Y, Li Guigand, Wang J, Li Xianyu. Efficacy of polyunsaturated fatty acids for dry eye syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials *Nutricional Rev.* 2014; 72(10);662-71
229. Gadaria-Rathod N, Dentone P, Peskin E, Maguire M, Moser A, Asbell P A. Red Blood cell fatty acid analysis for determining compliance with Omega 3 supplements in dry eye diseases trials. *Journal of ocular Pharmacology and Therapeutics* 2013; 29 (9) 837-841.
230. Mahmood A;Al-Awailem S. Essential fatty acids in the treatment of dry eye syndrome A myth or reality?. *Saudi Journal of Ophthalmology* (2014) 28, 195-197.
231. Zhengri L, Jung-Han Choi, Han-Jin Oh, Soo-Hyun Park, Jee-Bum Lee, Kyung Chun Yoon. Effects of eyes drops containing a mixture of Omega-3 essential fatty acids and hyaluronic acids on the ocular surface in Desiccating stress-induced murine dry eye. *Current Eye Research*.2014 1-8.
232. Skulas-Ray A , West S , Davidson M, Kris-Etherton M .Omega-3 fatty acid concentrates in the treatment of moderate hypertriglyceridemia *Expert Opin. Pharmacother.* (2008) 9(7):1237-1248
233. Le Q, Zhou X, Wu L, Hong J, Xu J. Impact of Dry Syndrome on Vision-Related Quality of Life in Non-Clinic-Based General Population. *BMC Ophthalmology* 2012;12(22) 1-8.
234. Champey J, Corruccle E, Gottenberg J, Buhl C, Meyer T, Caudmont C, Bergé E, Pellet J, Hardy P, Mariette X. Quality of life and psychological Status in patients with Primary Sjögrens Syndrome and Sicca Symptoms without autoimmune Features. *Arthritis and Rheumatism* 2006; 55 (3): 451-457.
235. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El cuestionario de salud SF-36 Español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit* 2005;19(2):135-50.[
236. Brignole-Baoudouin F, Baoudouin C, Aragona P, Rolando M, Labetoulle M, Pisella P, Barabino S, Siou-Mermet R, Creuzeot-Garcher C. A multicenter, double-masked, randomized, controlled trial assessing the effect of oral supplementation of omega -3 and omega-6 fatty acids on a conjunctival inflammatory marker in dry eye patients. *Acta Ophthalmologica* 2011;1-7

X LISTA DE FIGURAS

X. LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Componentes de la Superficie Ocular.	23
Figura 2: Clasificación actual del ojo seco	26
Figura 3: Henrich Meibom	30
Figura 4: Topografía de las glándulas de Meibomio	30
Figura 5: Morfología esquemática de una glándula de Meibomio	33
Figura 6: Corte transversal de la glándula de meibomio	34
Figura 7: Secreción turbia de la glándula de meibomio en mujer de 72 años de edad.	40
Figura 8: Nueva clasificación propuesta por el International Workshop of MGD.....	41
Figura 9: Fisiopatología de la Obstrucción en la Disfunción de las glándulas de Meibomio.	50
Figura 10: Vías de las respuestas inflamatorias en la superficie ocular activadas tras una agresión	54
Figura 11: Meibografía de una mujer de 32 años de edad con glándulas de meibomio normales.....	65
Figura 12: Meibometría	66
Figura 13: Grado de estratificación de daño epitelial de la superficie ocular.....	71
Figura 14: Manejo y terapia de la Disfunción de las Glándulas de Meibomio	75
Figura 15: Mecanismo de acción del Diquafosol (Kamiya et al. Eye (Lond). 2012; 26:1363–1368).	84
Figura 16: Molécula de ácidos grasos saturados e insaturados (Devlin, T 2004. Bioquímica).	85
Figura 17: Síntesis de EPA y DHA por medio de la ingesta diaria.....	89
Figura 18: Proceso inflamatorio en células y receptores de DHA.....	90
Figura 19: Actuación del DHA en procesos biológicos.....	91

Figura 20: Fase de resolución del proceso de inflamación con ácidos omega-3 y omega- 6	92
Figura 21: Relación entre las resolvinas, protectinas, lipoxinas y los PUFAs con la resolución de la inflamación.....	95
Figura 22: Tiempo de Ruptura Lagrimal en ambos grupos	120
Figura 23: OSDI®. Datos obtenidos en todas las visitas en ambos grupos y clasificados según grado.	122
Figura 24: Test de Oxford®.....	124
Figura 25: Test de Schirmer tipo I	126
Figura 26: Frecuencia de parpadeo	127
Figura 27: Signos.....	133
Figura 28: Cambios observados en los síntomas de los pacientes al inicio y al final del estudio (12 semanas)	152
Figura 29: Diferencias en la predominancia de los síntomas durante el día en los pacientes, al inicio y al finalizar el estudio.....	152
Figura 30: Porcentaje de efectos adversos presentes tras la ingesta de 12 semanas de ácidos grasos omega-3	153
Figura 31: Porcentajes de adhesión al tratamiento suplementado al finalizar el estudio (12 semanas).....	153
Figura 32: Cambios observados en el perfil físico y mental en cada grupo antes y después de finalizar el estudio y con su correspondiente significancia estadística	166

XI LISTA DE TABLAS

XI. LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Cambios medidos y observados al mes y a los tres meses en ambos grupos, placebo y activo	120
Tabla 2: Resultados de la aplicación del cuestionario de sintomatología de ojo seco OSDI®	121
Tabla 3: Valores p en el grupo A (placebo) y en el grupo B (activo) para OSDI®	122
Tabla 4: Resultados de la aplicación del test de Oxford ® en todas las visitas y en ambos grupos de estudio.....	123
Tabla 5: Valores de p el grupo A (placebo) y en el grupo B (activo).....	123
Tabla 6: Resultados de la aplicación del Test de Schirmer tipo I.....	125
Tabla 7: Diferencia estadística en la prueba del Test de Schirmer tipo I.....	125
Tabla 8: Cambios registrados en el test de Schirmer I intragrupo.	126
Tabla 9: Resultados en la medida de frecuencia de parpadeo	126
Tabla 10: Variable estadística en la frecuencia de parpadeo.....	127
Tabla 11: Diferencias estadísticas en la variable de frecuencia de parpadeo intragrupo...	127
Tabla 12: Datos de los 23 signos observados en la lámpara de hendidura en los pacientes durante las visitas.	128
Tabla 13: Cambios estadísticos observados en los ambos grupos en los signos del borde palpebral observados en la lámpara de hendidura.....	130
Tabla 14: Descripción de las variables estudiadas en los 905 pacientes con síntomas de ojo seco leve.....	151
Tabla 15: Cambios en el perfil físico y mental en ambos grupos al inicio y al finalizar el estudio (3 meses).....	164
Tabla 16: Cambios en perfiles físico y mental por grupos con su correspondiente significancia estadística.	164
Tabla 17: Comparaciones de cambios en perfiles físico y mental según grupo (intragrupo).	165

XI ANEXOS

XII. ANEXOS

Anexo I: Prospecto de la suplementación utilizada en estos estudios.

BRUDYSEC 1,5g[®]

Complemento alimenticio

**Complemento de ácidos grasos omega 3 (Triglicérido de DHA 70%, EPA 8,5%, DPA 6%),
Vitaminas (A, E, C), Glutation, Tirosina, Cisteína y Oligoelementos (Zn, Se, Cu, Mn)**

COMPOSICIÓN	Por 1 cápsula	%CDR*	Por 3 cápsulas	%CDR*
Aceite concentrado en ácidos grasos omega 3	500 mg	-	1.500 mg	-
Docosahexaenoico (22:6 ω 3, DHA)	350 mg	-	1.050 mg	-
Eicosapentaenoico (20:5 ω 3, EPA)	42,5 mg	-	127,5 mg	-
Docosapentaenoico (22:5 ω 3, DPA)	30 mg	-	90 mg	-
Vitaminas				
Vitamina A (retinol)	133,33 μ g RE	16,66%	400 μ g RE	50%
Vitamina C (ácido ascórbico)	26,7mg	33%	80 mg	100%
Vitamina E (d- α -tocoferol)	4 mg TE	33%	12 mg TE	100%
Otros componentes				
Tirosina	10,8 mg	-	32,5 mg	-
Cisteína	5,83 mg	-	17,5 mg	-
Glutation	2 mg	-	6 mg	-
Oligoelementos				
Zinc (Zn)	1,6 mg	16,66%	5 mg	50%
Cobre (Cu)	0,16 mg	16,66%	0,5 mg	50%
Manganeso (Mn)	0,33 mg	16,66%	1 mg	50%
Selenio (Se)	9,17 μ g	16,66%	27,5 μ g	50%

*CDR: cantidad diaria recomendada

TE: Tocoferol Equivalentes / RE: Retinol Equivalentes

INFORMACIÓN

NUTRICIONAL	Por 1 cápsula	Por 100 g
KJ	24	2798
Kcal	6	678
Proteínas	140 mg	16 g
Carbohidratos	64 mg	7 g
Grasas	572 mg	66 g

INGREDIENTES

Aceite de pescado concentrado en DHA 57,8%, gelatina, humectante: glicerol, aceite de soja, estabilizantes: ácidos grasos en forma de mono y diglicéridos, ácido L-ascórbico, humectante: sorbitol, L-tirosina 1,2%, D-alfa tocoferol, hidrocloreuro monohidratado de L-cisteína 0,7%, óxido de zinc, L-glutation 0,2%, sulfato de manganeso, sulfato cúprico, retinil palmitato, selenito sódico, colorantes: dióxido de titanio (E 171), óxido e hidróxidos de hierro (E 172).

EFFECTO NUTRICIONAL Y FISIOLÓGICO

BRUDYSEC 1,5g ha sido ideado para complementar las necesidades diarias de ácidos grasos esenciales de la familia omega-3 y del grupo incluido de vitaminas, oligoelementos y glutacion. El aporte suficiente de estos a través de la dieta, complementándola cuando sea necesario, contribuye al normal funcionamiento ocular. El DHA contribuye al mantenimiento de la visión normal al modificar las propiedades biofísicas y bioquímicas de las membranas celulares e influir en la permeabilidad, la fluidez y el grosor a la fase lipídica del foto-receptor (*Carlson et al 1997*). La vitamina A ayuda a mantener saludables la piel y las mucosas, y junto con el zinc son necesarios para el mantenimiento de una visión normal. Las vitaminas C y E y el manganeso ofrecen protección antioxidante para las células del organismo.

MODO DE EMPLEO

Se recomienda tomar tres cápsulas al día acompañadas de un vaso de agua durante las comidas.

ADVERTENCIAS

No superar la dosis diaria recomendada.

Los complementos alimenticios se deben utilizar en el marco de un estilo de vida saludable y no como sustitutivos de una dieta variada y equilibrada. Apto para diabéticos, intolerantes al gluten o a la lactosa.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVACIÓN

A consumir principalmente antes de fin del mes indicado en el envase.

Guardar en lugar fresco y seco.



Anexo 2: Reporte de validación EudraCT

Número asignado: 2011-005310-11 Aprobación por la Agencia Europea del Medicamento (AEMPS) para el uso de placebo en el ensayo clínico doble ciego.

Validate Application Results

EudraCT Number: 2011-005310-11
 Sponsor's Protocol Code Number: DGMO3
 National Competent Authority: Spain - AEMPS
 Validation Date and Time: 2011-11-01 18:19:19 GMT

This is the list of inconsistencies found in your application. Please go back and correct the inconsistencies before submission.

D. IMP Identification Index

TRADE NAME	PRODUCT NAME	PRODUCT CODE
------------	--------------	--------------

BrudySec 1,5 gr

D. IMP Identification Index

FIELD	RULE ID	DESCRIPTION
IMP contains at least one active substance	FEAT6.2.1.03	Each IMP should always include at least one active substance (unless question D.2.2.3 or D.2.2.4 has been ticked "Yes" and where the latter does not allow specification of active substance).

D.3.8 to D.3.10 IMP Identification Details (Active Substances)

FIELD	RULE ID	DESCRIPTION
D.3.10 IMP Strength	FEAT6.2.1.11	- D.3.10, D.3.10.1,2,3 are Mandatory fields except where D.2.2 is yes- D.3.10.3 should be a single numeric value in the left field (can be a decimal) or in both fields only where D.3.10.2 is "RANGE"

XML File Identifier: pj7dfhgItURbIZnaFp83gQBWku0=

1

Anexo 3: Aceptación del CEIC para la realización del ensayo clínico.

Anexo 4: Hoja de información y consentimiento informado.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE y CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Disfunción de las glándulas de Meibomio y uso de Ácidos grasos Omega 3 como adyuvantes en el tratamiento: Ensayo clínico doble ciego y aleatorizado.

PROMOTOR: Nicolás Alejandro Alba

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Andrea Romina Oleñik Memmel, Médico- Residente de 4º Año de Oftalmología del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz de Madrid.

CENTRO: Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz - Madrid

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, Ley de Investigación Biomédica 14/ 2007 de 3 de Julio.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

La blefaritis por disfunción de las glándulas de Meibomio es un proceso inflamatorio crónico que afecta al borde de los párpados y a la superficie ocular convirtiéndose en muchos casos en una patología crónica, este proyecto pretende demostrar la importancia de su diagnóstico y que la utilización de ácidos grasos Omega 3 como adyuvante en el tratamiento mejora la sintomatología y calidad de vida de los sujetos afectos.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO:

Demostrar que la Blefaritis por disfunción de las glándulas de Meibomio es una patología crónica. La dieta rica en ácidos grasos Omega 3 mejora la sintomatología y la clínica en esta patología.

PROCEDIMIENTOS/EXPLICACIÓN DEL ESTUDIO:

Una vez diagnosticado en consulta se procederá a lo siguiente:

Se formulará una serie de preguntas sobre su calidad de vida actual, una exploración oftalmológica completa y se le pautará el tratamiento al azar y enmascarado a doble ciego (eso significa que ni el médico ni el paciente sabrán que tratamiento recibirán). Se realizarán 2 revisiones.

La primera al mes de iniciar el tratamiento y otra a los 3 meses, en las que se observará el estado de sus párpados (examen oftalmológico con lámpara de hendidura), realizando el Test de Schirmer (consiste en la instilación de 1 gota de anestésico tópico en ambos ojos y la introducción en conjuntiva inferior de un papel milimetrado para cuantificar la lágrima producida) para valorar la sequedad de sus ojos y que no presenta ninguna molestia para el paciente. Los tratamientos para

ser eficaces deben mantenerse un mínimo de tres meses. El tratamiento, que usted recibirá durante el estudio, es el tratamiento habitual (limpieza de bordes palpebrales, masaje palpebral y colirio lágrima artificial sin conservantes) en esta patología y como adyuvante usted podrá recibir el placebo o los ácidos grasos Omega 3 en forma de capsulas diarias, el placebo presenta el mismo aspecto que el ácido graso Omega 3, pero que no contiene sustancia farmacológicamente activa.

El tratamiento con Brudysec® no presenta ningún efecto adverso grave descrito hasta el momento, únicamente se han objetivado molestias leves de tipo gastrointestinal (p. e dispepsia gástrica, acidez, bien reflujo o nauseas /regurgitación con sabor a pescado que desaparecen al dejar de tomar el producto).

El principal componente de Brudysec® el tratamiento en investigación del estudio es el Triglicérido de DHA 70% enzimático (aceite concentrado Omega 3 Docosahexaenóico), un aceite que deriva del pescado.

Brudysec® lleva 6 años comercializado. La compañía farmacéutica sigue un proceso de ultrafiltrado para eliminar cualquier rastro de proteínas de pescado que pudiera desencadenar una sensibilización o una crisis alérgica. También se eliminan por completo las aminos del pescado que son las responsables de los efectos de retraso en la coagulación que ocasionan algunos aceites de pescado.

En los 6 años de comercialización que lleva este producto, nunca ha habido ninguna notificación de supuesta reacción adversa por sensibilización alérgica o por defectos en la coagulación de la sangre.

A pesar de ello, y para total seguridad no podrán formar parte del estudio aquellos pacientes que se saben sensibilizados a las proteínas del pescado.

Por otro lado, es esperable que la toma de ácidos grasos Omega 3 resulte inocua a nivel ocular, al no haberse objetivado en varios estudios clínicos previos ningún acontecimiento adverso a dicho nivel.

La finalidad de este estudio es valorar la importancia de los ácidos grasos Omega 3 en esta patología. Los resultados obtenidos se aplicarían en la mejor de la calidad de vida de los pacientes con blefaritis.

El sujeto o el representante legal del sujeto será informado en todo momento si se dispone de nueva información que pueda ser relevante para la decisión del sujeto de continuar participando en el estudio.

No existe contraprestación económica de ningún tipo en este estudio.

El número total de personas que realizarán el estudio es de 100

El investigador del estudio, es responsable de informar y contestar al sujeto sobre sus dudas y preguntas.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Limpieza de bordes palpebrales con toallas de higiene palpebral.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.

Los beneficios esperados para el participante es la de mejorar su calidad de vida con una patología crónica, **es posible que no obtenga ningún beneficio** para su salud por participar en este estudio.

El ácido graso Omega 3 está comercializado.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones (si existe alguna situación especial por la que se necesitara conocer la identidad del sujeto para cumplir con algún requisito del estudio se debe explicar en este apartado), en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca este cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), Comunidades Autónomas (inspección), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Para la realización del estudio el promotor del mismo ha firmado un contrato con el centro donde se va a realizar y con el médico del estudio.

Usted no tendrá que pagar por los medicamentos del estudio.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación del estudio. Por lo tanto, ni el investigador ni el promotor adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

Firma del paciente:

DATOS DE CONTACTO

Andrea Romina Oleñik Memmel

Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz de Madrid

Avenida de Reyes Católicos Nº 2- Madrid

| aromemmel@fjd.es 606163328

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Título del Estudio: Disfunción de las glándulas de Meibomio y uso de Ácidos grasos Omega 3 como adyuvantes en el tratamiento: Ensayo clínico doble ciego y aleatorizado.

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

La Dra. Andrea Romina Oleñik Memmel

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º.- Cuando quiera.

2º.- Sin tener que dar explicaciones.

3º.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

Nombre:

Fecha:

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Título del Estudio: Disfunción de las glándulas de Meibomio y uso de Ácidos grasos Omega 3 como adyuvantes en el tratamiento: Ensayo clínico doble ciego y aleatorizado.

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

La Dra. Andrea Romina Oleñik Memmel

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º.- Cuando quiera.

2º.- Sin tener que dar explicaciones.

3º.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

Nombre:

Fecha:

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Título del Estudio: Disfunción de las glándulas de Meibomio y uso de Ácidos grasos Omega 3 como adyuvantes en el tratamiento: Ensayo clínico doble ciego y aleatorizado.

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

La Dra. Andrea Romina Oleñik Memmel

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º.- Cuando quiera.

2º.- Sin tener que dar explicaciones.

3º.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente.
--

Anexo 5: Cuaderno de recogida de datos.

PACIENTE NRO:

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

**“Disfunción de las Glándulas de Meibomio y uso de
Ácidos grasos Omega 3 como adyuvantes en el
tratamiento: Ensayo clínico doble ciego y aleatorizado”**

Número Endra CT: 2011-005310-11

DGM03

Centro investigador: Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz – Madrid

NORMAS DE CUMPLIMENTACIÓN DEL CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Todos los datos deben ser legibles y escribirse con bolígrafo de tinta azul o negra.

Las fechas deben ir en el siguiente orden: día, mes y año.

En caso de error, trace una simple línea horizontal sobre el dato erróneo de forma que se pueda leer. No lo tache, ni lo borre, ni tampoco utilice líquido corrector. Después de corregir el error escribiendo al lado los datos correctos, ponga sus iniciales y la fecha.

La última página del CRD será firmada por el investigador o la persona indicada sólo después de que se hayan incluido todos los datos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CASOS EVALUABLES (CRITERIOS DE INCLUSIÓN)	SÍ	NO
1. Pacientes > 18 años diagnosticados en la consulta de Oftalmología de Disfunción de las glándulas de Meibomio sin haber recibido tratamiento previo.		
2. Pacientes que entienden, aceptan y se comprometen a participar mediante su firma del CI, en el estudio clínico y a seguir los procedimientos del mismo durante los 3 meses de duración.		
CASOS NO EVALUABLES (CRITERIOS DE EXCLUSIÓN)	SÍ	NO
1. Pacientes que presentan Patología ocular de superficie ocular concomitante.		
2. Pacientes faquectomizados o sometidos a cirugía Ocular previa.		
3. Pacientes que precisan uso habitual de colirios oculares u otros tratamientos tópicos oculares.		

4. Pacientes con Blefaritis que NO han sido diagnosticados de Disfunción de glándulas de Meibomio.
5. Pacientes con alergia o hipersensibilidad sospechada o conocida al pescado (o derivados), así como al resto de excipientes o componentes de alguno de los tratamientos del estudio.
6. Pacientes con enfermedad sistémica que tenga asociación clínica con el ojo seco.
7. Pacientes que padezcan con anterioridad, patología palpebral de base.
8. Embarazo o lactancia
9. Pacientes con déficit motor/ alteración mental que pudiese impedir la cumplimentación adecuada con el resto del tratamiento diario del estudio.
10. Pacientes que presenten en la evaluación oftalmológica un Test de Schirmer patológico (< de 5 mm).

IMPORTANTE:

Para incluir al paciente en el estudio no debe estar marcada ninguna casilla del NO en los casos evaluables, ni ninguna casilla del SI en los casos no evaluables.

De lo contrario, el paciente no cumple alguna de las características necesarias y no podrá ser incluido en el estudio.

ANTECEDENTES PERSONALES

I. EDAD: años

2. SEXO: Hombre Mujer

3. 1ª cita: FECHA:

Exploración oftalmológica general

Agudeza visual:

Biomicroscopía :

Tonometria :

Funduscopia:

Frecuencia de parpadeo:

Valoración de Síntomas	SI	NO
------------------------	----	----

Cuestionario OSDI ®

Valoración de Signos	SI	NO
----------------------	----	----

Puntuación de Signos de Blefaritis y DGM

Valoración de Estabilidad Lagrimal

TFBUT

Ojo Derecho segundos Ojo Izquierdo segundos

Índice de Secreción Lagrimal

Test de Schirmer

Ojo Derecho segundos Ojo Izquierdo segundos

Superficie ocular**Si****No**

Esquema de Oxford

Calidad de Vida**Si****No**

Cuestionarios SF-36 antes del tratamiento

Valoración de AEs y los SAEs**Si****No**

(Acontecimientos adversos).

4. 2ª cita:**FECHA:****Exploración oftalmológica general**

Biomicroscopía:

Frecuencia de parpadeo:

Valoración de Síntomas**SI****NO**

Cuestionario OSDI ®

Valoración de Signos**SI****NO**

Puntuación de Signos de Blefaritis.

Valoración de Estabilidad LagrimalTFBUT

Ojo Derecho segundos

Ojo Izquierdo

segundos

Índice de Secreción LagrimalTest de Schirmer

Ojo Derecho segundos

Ojo Izquierdo

segundos

Superficie ocular**Si****No**

Esquema de Oxford

Cuestionario de Cumplimiento de tratamiento**Si****No**

Cumple con el tratamiento ?.

Valoración de AEs y los SAEs**Si****No**

(acontecimientos adversos).

5. 3ª cita:**FECHA:****Exploración oftalmológica general**

Biomicroscopía:

Frecuencia de parpadeo:

Valoración de Síntomas**SI****NO**

Cuestionario OSDI ®

Valoración de Signos**SI****NO**

Puntuación de Signos de Blefaritis.

Valoración de Estabilidad LagrimalTFBUT

Ojo Derecho segundos

Ojo Izquierdo

segundos

Índice de Secreción LagrimalTest de Schirmer

Ojo Derecho segundos

Ojo Izquierdo

segundos

Superficie ocular**Si****No**

Esquema de Oxford

Cuestionario de Cumplimiento de tratamiento**Si****No**

Cumple con el tratamiento?

Calidad de Vida**Si****No**

Cuestionarios SF-36 después del tratamiento

Valoración de AEs y los SAEs**Si****No**

(acontecimientos adversos).

CONFIRMACIÓN DE DATOS

Por favor, compruebe que todo el CRD está completo y que todos los datos son claros y precisos. Muchas gracias por su colaboración.

Datos del investigador clínico:

Nombre: Firma

Anexo 6: Cuestionario OSDI®.

Ocular Surface Disease Index® (OSDI)²

Pregunte a su paciente las siguientes 12 preguntas, y marque el número en la casilla que mejor represente cada respuesta. A continuación, rellene los cuadros A, B, C, D y E de acuerdo a las instrucciones de cada lado.

¿Ha experimentado alguna de los siguientes durante la última semana?

	Todo el tiempo	La mayor parte	La mitad	A veces	Nunca
1. Los ojos que son sensibles a la luz?	4	3	2	1	0
2. Ojos que se sienten arenosos?	4	3	2	1	0
3. Dolor en los ojos?	4	3	2	1	0
4. Visión borrosa?	4	3	2	1	0
5. Mala visión?	4	3	2	1	0
Puntaje subtotal para obtener respuestas desde 1 hasta 5	(A)				

Tiene problemas con los ojos que le limita realizar cualquier de las siguientes actividades durante la última semana?:

	Todo el tiempo	La mayor parte	La mitad	A veces	Nunca	
6 La lectura?	4	3	2	1	0	N/A
7. Conducir por la noche?	4	3	2	1	0	N/A
8. Trabajar con un ordenador						
ó un cajero automático?	4	3	2	1	0	N/A
9. Ver la televisión?	4	3	2	1	0	N/A
Puntaje subtotal para obtener respuestas desde 6 hasta 9	(B)					

Siente incomodidad en los ojos en alguna de las situaciones siguientes durante la última semana?:

	Todo el tiempo	La mayor parte	La mitad	A veces	Nunca	
10 Condiciones de viento?	4	3	2	1	0	N/A
11. Lugares o zonas con						
baja humedad (muy seco)?	4	3	2	1	0	N/A

12. Trabajar con un ordenador

ó un cajero automático?	4	3	2	1	0 N/A
-------------------------	---	---	---	---	-------

13 Las áreas que cuentan con

aire acondicionado?	4	3	2	1	0 N/A
---------------------	---	---	---	---	-------

Puntaje subtotal para obtener respuestas desde 10 hasta 13	(C)
--	-----

Agregar subtotales A, B y C para obtener D

(D = suma de las calificaciones de todas las preguntas respondidas)	(D)
---	-----

NÚMERO TOTAL de preguntas contestadas

(NO INCLUYE LAS PREGUNTAS RESPONDIDAS N / A)	(E)
--	-----

La evaluación de la OSDI © Score1

El OSDI se evalúa en una escala de 0 a 100, con las puntuaciones más altas representan una mayor discapacidad.

El índice demuestra la sensibilidad y especificidad para distinguir entre sujetos normales y pacientes con enfermedad del ojo seco. La OSDI © es un instrumento válido y fiable para medir el ojo seco gravedad de la enfermedad (normal, leve a moderada y severa) y el efecto sobre la visión relacionados con la función.

La evaluación de la enfermedad de su paciente del ojo seco

Utilice las respuestas D y E para comparar la suma de las puntuaciones de todas las cuestiones que respondió (D) y el número de preguntas contestadas (E) con la siguiente tabla:

Los valores para determinar la gravedad de la enfermedad del ojo seco calcula mediante la fórmula OSDI ©:

$$\text{OSDI } \textcircled{C} = (\text{suma de las puntuaciones}) \times 25$$

(Número de preguntas contestadas)

Buscar en la calificación de su paciente iba a caer. Juego con el color correspondiente de rojo a la clave a continuación para determinar si la calificación de su paciente indica normal, leve, moderado, o enfermedad grave del ojo seco

Anexo 7: Signos del borde palpebral observados en la lámpara de hendidura en las visitas de los pacientes.

Cuantificación de características morfológicas del párpado.

1. El borde del párpado:

• Engrosado	SI	NO
• Irregularidad del margen palpebral	SI	NO

2. Unión mucocutánea:

• Desplazamiento anterior:	SI	NO
• Desplazamiento posterior:	SI	NO

3. Los orificios:

• Número. (20-25 PI) (25-30 PS)	Normal	Disminuido
• "Capping"	SI	NO
• "Pouting". Una primera señal de la presencia de la DGM es la altura del orificio, que ya no es al ras con la superficie. SI NO		
• Desplazamiento posterior de los orificios	SI	NO.
• Obliteración y/o estrechamiento.	SI	NO.
• Orificios opacos.	SI	NO

4. Acinos:

• Chalazión	SI	NO
-------------	----	----

5. Expresión de las secreciones
 - Limpia(es decir, normal).
 - Nublada: secreciones líquidas difusamente turbias.
 - Granular: por lo general secreción turbia de los fluidos, contiene las partículas en suspensión. El color de estas secreciones varía de color blanco a gris y al amarillo.
 - Espesa y semisólidos o de una sustancia parecida a la pasta de dientes. La expresión suele retrasarse o requiere una presión extra. El material contiene células epiteliales queratinizadas.

6. Otros signos:

• Pestañas grasientas adheridas entre sí	SI	NO
• Escamas blandas, amarillentas y grasas y se localizan entre las raíces de las pestañas.	SI NO	
• Eritema del borde anterior palpebral	SI	NO
• Escamas duras, quebradizas y forman collaretes	SI	NO
• Telangiectasias	SI	NO
• Distiquiasis	SI	NO
• Triquiasis	SI	NO
• Madarosis	SI	NO

Anexo 8: Test de Oxford ® para cuantificación del daño de la superficie ocular.

Esquema de oxford

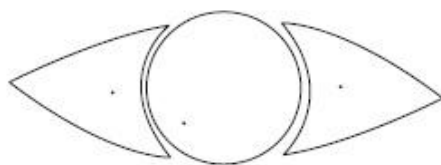


Imagen A

Igual o menos que en b imagen A. Grado 0



Imagen B

Más que eb b imagen A, igual o menos que en b imagen B. Grado 1

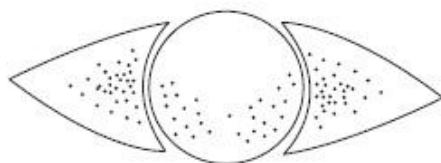


Imagen C

Más que eb b imagen B, igual o menos que en b imagen C. Grado 2

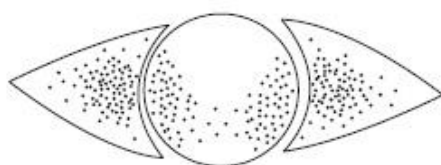


Imagen D

Más que eb b imagen C, igual o menos que en b imagen D. Grado 3

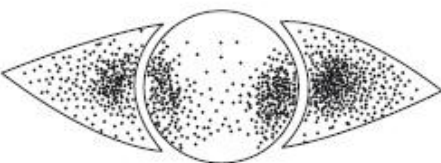


Imagen E

Más que eb b imagen D, igual o menos que en b imagen E. Grado 4

Más que eb b imagen E. Grado 5

Anexo 9: Cuestionario de calidad de vida SF 36®

CUESTIONARIO DE SALUD SF-36

VERSIÓN ESPAÑOLA 1.4 (junio de 1999)

INSTRUCCIONES:

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales

Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

Copyright© 1995 Medical Outcomes Trust

All rights reserved.

(Versión 1.4, Junio 1.999)

Correspondencia:

Dr. Jordi Alonso
Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios
I.M.I.M.
Doctor Aiguader, 80
E- 08003 Barcelona, España
Tel. + 34 3 221 10 09
ax. + 34 3 221 32 37
E-mail: pbarbas@imim.es

MARQUE UNA SOLA RESPUESTA

1. En general, usted diría que su salud es:

- 1 ☐ Excelente
- 2 ☐ Muy buena
- 3 ☐ Buena
- 4 ☐ Regular
- 5 ☐ Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1 ☐ Mucho mejor ahora que hace un año
- 2 ☐ Algo mejor ahora que hace un año
- 3 ☐ Más o menos igual que hace un año
- 4 ☐ Algo peor ahora que hace un año
- 5 ☐ Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos**, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1 ☐ Sí, me limita mucho
- 2 ☐ Sí, me limita un poco
- 3 ☐ No, no me limita nada

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1 ☐ Sí, me limita mucho
- 2 ☐ Sí, me limita un poco
- 3 ☐ No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita para **coger o llevar la bolsa de la compra**?

- 1 ☐ Sí, me limita mucho
- 2 ☐ Sí, me limita un poco
- 3 ☐ No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita para **subir varios pisos** por la escalera?

- 1 ☐ Sí, me limita mucho
- 2 ☐ Sí, me limita un poco
- 3 ☐ No, no me limita nada

7. Su salud actual, ¿le limita para **subir un solo piso** por la escalera?

- 1 ☐ Sí, me limita mucho
- 2 ☐ Sí, me limita un poco
- 3 ☐ No, no me limita nada

8. Su salud actual, ¿le limita para **agacharse o arrodillarse**?

- 1 ☐ Sí, me limita mucho
- 2 ☐ Sí, me limita un poco
- 3 ☐ No, no me limita nada

9. Su salud actual, ¿le limita para caminar **un kilómetro o más**?

- 1 ☐ Sí, me limita mucho
- 2 ☐ Sí, me limita un poco
- 3 ☐ No, no me limita nada

10. Su salud actual, ¿le limita para caminar **varias manzanas** (varios centenares de metros)?

- 1 ☐ Sí, me limita mucho
- 2 ☐ Sí, me limita un poco
- 3 ☐ No, no me limita nada

11. Su salud actual, ¿le limita para caminar **una sola manzana** (unos 100 metros)?

- 1 ☐ Sí, me limita mucho
- 2 ☐ Sí, me limita un poco
- 3 ☐ No, no me limita nada

12. Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por sí mismo**?

- 1 ☐ Sí, me limita mucho
- 2 ☐ Sí, me limita un poco
- 3 ☐ No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS
EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1 ☐ Sí

2 ☐ No

14. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

1 ☐ Sí

2 ☐ No

15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1 ☐ Sí

2 ☐ No

16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo **dificultad** para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

1 ☐ Sí

2 ☐ No

17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 ☐ Sí

2 ☐ No

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 ☐ Sí

2 ☐ No

19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 ☐ Sí

2 ☐ No

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

1 ☐ Nada

2 ☐ Un poco

3 ☐ Regular

4 ☐ Bastante

5 ☐ Mucho

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- 1 ☐ No, ninguno
- 2 ☐ Sí, muy poco
- 3 ☐ Sí, un poco
- 4 ☐ Sí, moderado
- 5 ☐ Sí, mucho
- 6 ☐ Sí, muchísimo

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- 1 ☐ Nada
- 2 ☐ Un poco
- 3 ☐ Regular
- 4 ☐ Bastante
- 5 ☐ Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- 1 ☐ Siempre
- 2 ☐ Casi siempre
- 3 ☐ Muchas veces
- 4 ☐ Algunas veces
- 5 ☐ Sólo alguna vez
- 6 ☐ Nunca

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- 1 ☐ Siempre
- 2 ☐ Casi siempre
- 3 ☐ Muchas veces
- 4 ☐ Algunas veces
- 5 ☐ Sólo alguna vez
- 6 ☐ Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- 1 ☐ Siempre
- 2 ☐ Casi siempre
- 3 ☐ Muchas veces
- 4 ☐ Algunas veces
- 5 ☐ Sólo alguna vez
- 6 ☐ Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- 1 ☐ Siempre
- 2 ☐ Casi siempre
- 3 ☐ Muchas veces
- 4 ☐ Algunas veces
- 5 ☐ Sólo alguna vez
- 6 ☐ Nunca

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- 1 ☐ Siempre
- 2 ☐ Casi siempre
- 3 ☐ Muchas veces
- 4 ☐ Algunas veces
- 5 ☐ Sólo alguna vez
- 6 ☐ Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- 1 ☐ Siempre
- 2 ☐ Casi siempre
- 3 ☐ Muchas veces
- 4 ☐ Algunas veces
- 5 ☐ Sólo alguna vez
- 6 ☐ Nunca

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

- 1 ☐ Siempre
- 2 ☐ Casi siempre
- 3 ☐ Muchas veces
- 4 ☐ Algunas veces
- 5 ☐ Sólo alguna vez
- 6 ☐ Nunca

30. Durante las 4 últimas semanas, ¿ cuánto tiempo se sintió feliz?

- 1 ☐ Siempre
- 2 ☐ Casi siempre
- 3 ☐ Muchas veces
- 4 ☐ Algunas veces
- 5 ☐ Sólo alguna vez
- 6 ☐ Nunca

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿ cuánto tiempo se sintió cansado?

- 1 ☐ Siempre
- 2 ☐ Casi siempre
- 3 ☐ Muchas veces
- 4 ☐ Algunas veces
- 5 ☐ Sólo alguna vez
- 6 ☐ Nunca

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- 1 ☐ Siempre
- 2 ☐ Casi siempre
- 3 ☐ Algunas veces
- 4 ☐ Sólo alguna vez
- 5 ☐ Nunca

**POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA
CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.**

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

- 1 ☐ Totalmente cierta
- 2 ☐ Bastante cierta
- 3 ☐ No lo sé
- 4 ☐ Bastante falsa
- 5 ☐ Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera.

- 1 ☐ Totalmente cierta
- 2 ☐ Bastante cierta
- 3 ☐ No lo sé
- 4 ☐ Bastante falsa
- 5 ☐ Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar.

- 1 ☐ Totalmente cierta
- 2 ☐ Bastante cierta
- 3 ☐ No lo sé
- 4 ☐ Bastante falsa
- 5 ☐ Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente.

- 1 ☐ Totalmente cierta
- 2 ☐ Bastante cierta
- 3 ☐ No lo sé
- 4 ☐ Bastante falsa
- 5 ☐ Totalmente falsa